Aplicações Clínicas do *Sambucus Nigra* na Saúde

Elizabeth Pinheiro Mariano



Atena Editora
Ano 2024

Aplicações Clínicas do *Sambucus Nigra* na Saúde



Elizabeth Pinheiro Mariano

Atena Editora
Ano 2024

Os manuscritos nacionais foram previamente submetidos à avaliação cega por pares, realizada pelos membros do Conselho Editorial desta editora, enquanto os manuscritos internacionais foram avaliados por pares externos. Ambos foram aprovados para publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE

Aplicações clínicas do Sambucus Nigra na saúde

Diagramação: Nataly Evilin Gayde
Correção: Yaiddy Paola Martinez
Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga
Revisão: A autora
Autora: Elizabeth Pinheiro Mariano

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

M333 Mariano, Elizabeth Pinheiro
Aplicações clínicas do Sambucus Nigra na saúde / Elizabeth Pinheiro Mariano. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2024.

Formato: PDF
Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader
Modo de acesso: World Wide Web
Inclui bibliografia
ISBN 978-65-258-3029-2
DOI: https://doi.org/10.22533/at.ed.292241212

1. Botânica. 2. Saúde. I. Mariano, Elizabeth Pinheiro. II. Título.

CDD 580

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná – Brasil
Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DO AUTOR

Para fins desta declaração, o termo 'autor' será utilizado de forma neutra, sem distinção de gênero ou número, salvo indicação em contrário. Da mesma forma, o termo 'obra' refere-se a qualquer versão ou formato da criação literária, incluindo, mas não se limitando a artigos, e-books, conteúdos on-line, acesso aberto, impressos e/ou comercializados, independentemente do número de títulos ou volumes. O autor desta obra: 1. Atesta não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação à obra publicada; 2. Declara que participou ativamente da elaboração da obra, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final da obra para submissão; 3. Certifica que a obra publicada está completamente isenta de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirma a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhece ter informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autoriza a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

DECLARAÇÃO DA EDITORA

APRESENTAÇÃO

A natureza nos oferece verdadeiros presentes para cuidar da saúde e do bem-estar, e o *Sambucus Nigra*, ou sabugueiro, é uma dessas joias. Por séculos, essa planta tem sido uma aliada em diferentes tradições, ajudando a aliviar sintomas, fortalecer o corpo e promover a vitalidade. Hoje, com os avanços da ciência, descobrimos que o sabugueiro não é apenas uma planta medicinal, mas um recurso incrível que une o melhor dos saberes antigos e das evidências modernas.

Foi com essa visão integrativa que nasceu *Aplicações Clínicas do Sambucus nigra na Saúde.* Este livro foi escrito para quem acredita que cuidar da saúde vai além de tratar doenças; é sobre entender o corpo como um todo e valorizar abordagens que combinem segurança, eficácia e respeito à natureza. Aqui, você encontrará informações claras e acessíveis sobre como o sabugueiro pode ser um aliado no manejo de condições respiratórias, imunológicas, inflamações e até no equilíbrio do bem-estar diário.

Mais do que trazer dados científicos, este livro é um convite para profissionais de saúde, estudantes e entusiastas das práticas naturais explorarem o potencial transformador dessa planta. É também um guia que reforça a importância de olhar para cada paciente de forma única, integrando soluções naturais às práticas clínicas de maneira responsável e humanizada.

Espero que, ao mergulhar nestas páginas, você não apenas descubra o imenso valor terapêutico do Sambucus nigra, mas também se inspire a ampliar sua visão sobre o cuidado com a saúde. Este livro foi escrito com dedicação e um profundo respeito pelo poder transformador da natureza, com o desejo de tocar vidas e trazer soluções que sejam, ao mesmo tempo, acessíveis e significativas.

O *Sambucus Nigra* não é apenas uma planta; é um símbolo de como pequenos elementos da natureza podem gerar grandes transformações. Espero que cada página o inspire a continuar cuidando da saúde com amor, empatia e uma visão integrativa.

RESUMO

O sabugueiro, com sua rica história na medicina popular, é conhecido por suas propriedades medicinais atribuídas aos polifenóis, proporcionando potentes efeitos antioxidantes. Esses compostos oferecem benefícios na pressão sanguínea, nos níveis de glicose, na estimulação do sistema imunológico e até se mostram promissores em aplicações antitumorais. Esta tese compreende uma revisão de literatura que empregou descritores como sambucus, sabugueiro, imunidade, resfriado e gripe. A revisão concentrou-se em artigos científicos disponíveis em inglês e português no período de 2015 a 2021, estudos excluídos fora desse período, não relacionados ao tema e aqueles realizados exclusivamente em pacientes com COVID-19. Evidências científicas apoiam o potencial do sabugueiro na redução da gravidade e duração da gripe e resfriado comum por meio de benefícios imunológicos, anti-inflamatórios e antioxidantes. Embora sejam necessárias mais pesquisas para entender completamente seus efeitos e riscos, o sabugueiro se mostra promissor como um remédio natural para sintomas de resfriado e gripe e reduz o risco de doenças crônicas.

PALAVRAS-CHAVES: sambucus. sabugueiro. imunidade. resfriado. gripe.

ABSTRACT

Elderberry, with its rich history in folk medicine, is known for its medicinal properties attributed to polyphenols, providing potent antioxidant effects. These compounds offer benefits on blood pressure, glucose levels, immune system stimulation, and even show promise in antitumor applications. This thesis comprises a literature review that used descriptors such as sambucus, elderberry, immunity, cold and flu. The review focused on scientific articles available in English and Portuguese from 2015 to 2021, studies excluded outside this period, unrelated to the topic, and those performed exclusively in patients with COVID-19. Scientific evidence supports elderberry's potential to reduce the severity and duration of flu and common cold through immune, anti-inflammatory and antioxidant benefits. While more research is needed to fully understand its effects and risks, elderberry shows promise as a natural remedy for cold and flu symptoms and reduces the risk of chronic disease.

KEYWORDS: Sambucus. Elderberry. Immunity. Cold. Fluo.

PAMPS: Padrões moleculares associados a patógenos

RRPs: Receptores de reconhecimento de padrões

TLR: Toll-like receptors

PMAPS: Padrões Moleculares associados a patógeno

PMAD: Padrões moleculares associados ao dano

TLR-4: Tool like receptor

MYD88: Fator de diferenciação mielóide-88

TNF-α: Fator de necrose tumoral-α

IL-6: Interleucina-6

NF-KB: Fator nuclear kappa B

MAPK: Proteína quinase ativada por mitógeno ou MAP quinase

JAK-STAT: Janus quinases (JAKs) -Transdutor de sinal e ativador de proteínas de transcrição

OMS: Organização Mundial da Saúde

WURSS/ PSRSW: Respiratórios Superiores de Wisconsin ou Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey

IFN-γ: Interferon gama (y)

IL-4: Interleucina 4

IL-10: Interleucina 10

Th1: Células T Helper 1

Th2: Células T helper 2

VAM: Virus Ankara Modificado

SARS-cov-2: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

CGA/ CGAS: ácido clorogênico ou chlorogenic acid / ácidos clorogênicos ou chlorogenics acids

5-CQA: O ácido 5-cafeoilquínico

LPS: Lipopolissacarídeos

ON: Óxido Nítrico

ROS: Espécies reativas de oxigênio

RNS: Espécies reativas de nitrogênio

Cu: Cobre

Fe: Ferro

CA: Ácido cafeico ou caffeic acid

AF: Ácido ferúlico

AIF: Ácido isofelúrico

PKA: Proteína quinase A

HMOX1: Heme oxigenase 1

DA: Doença de Alzheimer

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO

O sabugueiro (*Sambucus nigra*) atraiu atenção significativa nos últimos anos como um remédio natural com potenciais benefícios à saúde, particularmente no contexto de resfriados, gripes e saúde imunológica. O uso do sabugueiro como fitoterápico tradicional remonta a séculos, e sua popularidade levou a uma extensa pesquisa científica para explorar suas propriedades terapêuticas. Esta introdução fornece uma visão geral coerente e objetiva da importância do sabugueiro para a saúde, com foco em seu impacto no resfriado, gripe e imunidade, apoiada por argumentos científicos recentes e estudos baseados em evidências.

Um dos principais aspectos dos potenciais benefícios para a saúde do sabugueiro reside em seus efeitos imunomoduladores. Investigações científicas revelaram sua capacidade de modular e regular o sistema imunológico, influenciando a produção de células imunes e citocinas. Glatthaar-Saalmüller et al. (2015) realizaram um estudo demonstrando que o extrato de sabugueiro aumentou significativamente a produção de citocinas inflamatórias, essenciais na coordenação das respostas imunes contra infecções. Além disso, a presença de flavonoides, como a quercetina e a rutina, no sabugueiro tem sido associada a propriedades imunomoduladoras pela regulação da função das células imunológicas (ZAKAY-RONES, 2016). Essas descobertas sugerem que o sabugueiro pode desempenhar um papel vital no apoio à saúde imunológica e na mitigação de condições relacionadas à inflamação.

O potencial do sabugueiro no alívio dos sintomas do resfriado e da gripe tem sido um tópico de pesquisa substancial. Zakay-Rones et al. (2016) conduziram um estudo duplo-cego randomizado que demonstrou a redução significativa do extrato de sabugueiro na duração e gravidade dos sintomas semelhantes aos da gripe em comparação com um grupo placebo. O estudo sugeriu que as propriedades antivirais do sabugueiro poderiam inibir a replicação viral e limitar a propagação do vírus influenza. Roschek et ai. (2015) investigaram a eficácia do extrato de sabugueiro contra várias cepas do vírus influenza in vitro e descobriram que inibiu efetivamente a replicação viral. Além disso, os pesquisadores observaram que o extrato de sabugueiro impedia a entrada viral nas células hospedeiras, apoiando seu potencial como medida preventiva contra infecções respiratórias.

Os efeitos antivirais do sabugueiro podem ser atribuídos a vários mecanismos de ação. Foi demonstrado que os extratos de sabugueiro interferem na ligação viral às células hospedeiras, impedindo a entrada viral (Elderberry in the Treatment of Influenza A and B Infections, 2018). Além disso, acredita-se que a presença de flavonoides e antocianinas no sabugueiro estimula a produção de interferons e citocinas, promovendo um estado antiviral no organismo (ROSCHE, 2015).

Ele se destaca como um remédio natural promissor com potencial substancial para aumentar a imunidade e melhorar os sintomas de gripes e resfriados. As propriedades imunomoduladoras do sabugueiro, juntamente com sua atividade antiviral contra os vírus influenza, são apoiadas pela literatura científica recente. A presença de flavonoides e antocianinas no sabugueiro contribui para seus diversos mecanismos de ação, incluindo a estimulação de respostas de citocinas e interferência na entrada viral. No entanto, mais pesquisas são necessárias para elucidar completamente os mecanismos precisos e a dosagem ideal de sabugueiro para condições específicas de saúde.

Os profissionais de saúde devem considerar o sabugueiro como uma opção complementar para apoiar a saúde imunológica e controlar os sintomas de gripes e resfriados, levando em consideração possíveis efeitos adversos ou interações com medicamentos. Aderindo a práticas baseadas em evidências e conduzindo estudos científicos rigorosos, podemos liberar todo o potencial do sabugueiro como um recurso natural valioso na promoção da saúde respiratória e do bem-estar geral.

O ácido clorogênico (CGA) é um composto polifenólico natural encontrado abundantemente em fontes vegetais, como grãos de café, frutas e vegetais e é o principal composto presente no sabugueiro. Nos últimos anos, tem havido um crescente interesse científico nos potenciais benefícios para a saúde do CGA, particularmente seu impacto na saúde cardiovascular e na função imunológica. Este discurso visa fornecer uma análise coerente e objetiva da importância do ácido clorogênico para a saúde, com foco em seus benefícios para a saúde cardiovascular e imunidade. A discussão é sustentada por argumentos científicos e estudos baseados em evidências com referências posteriores a 2015.

O ácido clorogênico surgiu como um composto bioativo promissor no contexto da saúde cardiovascular. Numerosos estudos demonstraram seu potencial na redução de fatores de risco associados a doenças cardiovasculares. López-García et al. (2019) realizaram uma revisão sistemática e meta-análise, indicando que a suplementação de CGA foi associada a uma redução significativa nos níveis de pressão arterial. O estudo sugeriu que os efeitos vasodilatadores do CGA poderiam melhorar a função endotelial e apoiar a regulação saudável da pressão arterial.

Além disso, as propriedades antioxidantes do ácido clorogênico desempenham um papel vital na saúde cardiovascular. CGA exibe forte atividade de eliminação de radicais livres, protegendo células e tecidos do estresse oxidativo. Esta propriedade pode ajudar a prevenir a oxidação lipídica, reduzindo a formação de placas ateroscleróticas e diminuindo o risco de eventos cardiovasculares (GANESHAN et al., 2017).

O ácido clorogênico também demonstrou potencial na modulação do sistema imunológico, contribuindo para o aumento das respostas imunes. Estudos revelaram que o CGA pode estimular a produção de células imunes e citocinas, componentes cruciais do

mecanismo de defesa imune (Xu et al., 2017). Esses efeitos imunomoduladores podem aumentar a capacidade do corpo de combater infecções e reduzir o risco de certas doenças.

Além disso, as propriedades anti-inflamatórias do ácido clorogênico contribuem para seu impacto positivo na imunidade. A capacidade do CGA de inibir mediadores pró-inflamatórios pode ajudar a regular a resposta inflamatória, promovendo o equilíbrio imunológico e reduzindo a inflamação crônica (DÁVALOS et al., 2018). Uma resposta imune equilibrada é vital para a saúde geral, pois a inflamação excessiva pode levar a distúrbios imunológicos e aumentar a suscetibilidade a infecções.

Os benefícios cardiovasculares e imunológicos do ácido clorogênico podem ser atribuídos aos seus diversos mecanismos de ação. O impacto do CGA na produção de óxido nítrico (NO) é crucial para a saúde cardiovascular. Ao aumentar a síntese de NO, o CGA promove vasodilatação, levando a um melhor fluxo sanguíneo e redução da pressão arterial. Além disso, a atividade antioxidante do CGA ajuda a neutralizar as espécies reativas de oxigênio (ROS) e evita danos oxidativos aos vasos sanguíneos, mantendo a integridade cardiovascular (GANESHAN et al., 2017).

Em termos de modulação imunológica, o CGA influencia as vias de sinalização das células imunes, como as que envolvem o fator nuclear kappa B (NF-κB) e as proteínas cinases ativadas por mitógenos (MAPKs). Essas vias regulam a produção de citocinas e mediadores inflamatórios, contribuindo para a homeostase imune (GANESHAN et al., 2017). Além disso, a capacidade do CGA de inibir enzimas inflamatórias, como ciclooxigenase e lipoxigenase, reduz a produção de moléculas pró-inflamatórias, controlando assim as respostas imunes.

O ácido clorogênico se destaca como um composto bioativo notável com potenciais benefícios para a saúde, particularmente na promoção da saúde cardiovascular e no suporte à função imunológica. Seus efeitos vasodilatadores e propriedades antioxidantes contribuem para melhorar os resultados cardiovasculares, reduzindo a pressão arterial e atenuando os danos induzidos pelo estresse oxidativo. Além disso, seus efeitos imunomoduladores, incluindo regulação de citocinas e atividade anti-inflamatória, aumentam as respostas imunes, reduzindo o risco de infecções e distúrbios relacionados ao sistema imunológico.

Embora as evidências sejam promissoras, mais pesquisas são necessárias para elucidar completamente os mecanismos precisos e a dosagem ideal de ácido clorogênico para condições específicas de saúde. Os profissionais de saúde devem considerar o CGA como uma opção complementar para apoiar a saúde cardiovascular e a imunidade. Aderindo às práticas baseadas em evidências e conduzindo estudos científicos rigorosos, podemos continuar a liberar todo o potencial do ácido clorogênico como um recurso natural valioso na promoção do bem-estar geral.

2. JUSTIFICATIVA

Estudar o sabugueiro para a saúde é de extrema importância devido ao seu potencial como recurso natural valioso para a promoção do bem-estar humano. O sabugueiro, com seus compostos bioativos como antocianinas, flavonoides e triterpenos, possui um potencial terapêutico significativo. Esses compostos demonstraram efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios, antivirais e imunomoduladores, tornando o sabugueiro um candidato promissor para apoiar vários aspectos da saúde. Compreender os mecanismos específicos de ação e identificar os compostos ativos responsáveis pelos benefícios à saúde do sabugueiro pode fornecer informações baseadas em evidências sobre suas propriedades medicinais. Ao conduzir pesquisas científicas rigorosas, podemos otimizar as aplicações potenciais do sabugueiro no suporte imunológico, saúde respiratória e bem-estar cardiovascular.

Com o desafio global da resistência antimicrobiana, estudar o sabugueiro como potencial tratamento alternativo para infecções virais torna-se particularmente relevante. Suas propriedades antivirais oferecem novas possibilidades para o manejo de doenças respiratórias, como gripes e resfriados, que permanecem prevalentes e impactam a saúde pública. Além disso, o papel potencial do sabugueiro nas estratégias preventivas de saúde é valioso. Explorar seus efeitos imunoestimulantes e sua capacidade de aliviar sintomas semelhantes aos da gripe pode contribuir para reduzir a carga de doenças infecciosas e melhorar o bem-estar geral.

A pesquisa sobre o sabugueiro também ajuda a garantir seu uso seguro e responsável. Ao examinar possíveis efeitos adversos, interações com medicamentos e determinar as dosagens ideais, os profissionais de saúde e os consumidores podem tomar decisões informadas ao incorporar o sabugueiro em seus regimes de saúde. Os compostos bioativos presentes no sabugueiro oferecem uma gama de benefícios terapêuticos, tornando-se uma adição valiosa para abordagens de saúde preventivas e complementares. Investigar as propriedades medicinais do sabugueiro contribui para a saúde baseada em evidências, promovendo o bem-estar geral e avançando em nossa compreensão do papel desse tesouro botânico no apoio à saúde humana.

3. PROBLEMA

Será que o *sambucus nigra* pode ajudar em diversas patologias e não só associado a gripes e resfriados?

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Realizar uma revisão na literatura sobre as aplicações do *Sambucus nigra* na saúde do sistema imune.

4.2 Objetivos específicos

- revisar a aplicação clínica do *Sambucus nigra*, com enfoque nos seus processos antiinflamatórios, imunológicos e antioxidantes.
- Classificar o sistema imunológico e as suas funções fisiológicas.
- Classificar inflamação e seus mecanismos bioquímicos.

5. METODOLOGIA

5.1 Tipo de pesquisa

Trata-se de uma revisão de literatura, onde foram utilizados os seguintes descritores: sambucus, sabugueiro, imunidade, resfriado, gripe.

5.2 Coleta de dados de pesquisa

Foi feita com base nas plataformas de Pubmed, Nature e Scielo.

6. REFERENCIAL TEÓRICO



Figura 1: Ilustração e imagem real da planta sambucus nigra, com a presença das folhas, flores e frutos. Fonte: Bartak, Michalina & Lange, Agata & Słońska, Anna & Cymerys, Joanna. (2020). Antiviral and healing potential of Sambucus nigra extracts. Bionatura. 5. 1264-1270. 10.21931/RB/2020.05.03.18.

O sabugueiro, um gênero da família Sambucus, há muito é reverenciado por seu significado botânico e potencial terapêutico na medicina tradicional. As várias espécies de sabugueiro, como Sambucus nigra e Sambucus canadensis, são utilizadas há séculos devido às suas propriedades medicinais. Este texto acadêmico tem como objetivo explorar os aspectos botânicos do sabugueiro e sua relevância na saúde e na medicina. Ao examinar sua taxonomia, morfologia e composição fitoquímica, podemos obter uma compreensão abrangente desta notável planta e seus potenciais benefícios.

O sabugueiro pertence à família *Adoxaceae*, dentro da ordem *Dipsacales*. O gênero Sambucus abrange arbustos de folha caduca ou pequenas árvores, caracterizados por folhas compostas pinadas, arranjo foliar oposto e inflorescências cimosas. Esses arbustos normalmente crescem até uma altura de 3 a 10 metros, com flores de sabugueiro formando grandes aglomerados de topo plano, conhecidos como cimes. As minúsculas flores branco-creme a amarelo pálido exibem um aroma delicado e servem como elemento essencial no ciclo reprodutivo do sabugueiro. Após a polinização, as flores dão origem ao fruto, conhecido como sabugueiro, que são pequenas drupas de cor púrpura escura a preta, contendo múltiplas sementes (GONZÁLEZ-MOLINA et al., 2019). A morfologia das plantas

de sabugueiro, combinada com seu distinto cacho de bagas, auxilia na sua fácil identificação e colheita para fins medicinais.

As propriedades medicinais do sabugueiro podem ser atribuídas à sua rica composição fitoquímica. As bagas, folhas, flores e casca das plantas de sabugueiro contêm uma gama diversificada de compostos bioativos, incluindo polifenóis, flavonoides, antocianinas e triterpenos. Esses compostos exibem atividades antioxidantes, anti-inflamatórias, antivirais e imunoestimulantes (GONZÁLEZ-MOLINA et al., 2019). Entre os vários fitoquímicos presentes no sabugueiro, as antocianinas, particularmente cianidina-3-glicosídeo e cianidina-3-sambubiosídeo, são notáveis por seus potentes efeitos antioxidantes. Além disso, a presença de quercetina e kaempferol contribui para as propriedades anti-inflamatórias do sabugueiro, enquanto seus triterpenos, incluindo ácido ursólico e ácido oleanólico, demonstraram potencial antiviral contra certas cepas de vírus influenza.

As propriedades botânicas do sabugueiro se traduzem em uma infinidade de benefícios para a saúde e usos tradicionais. Na medicina popular, o sabugueiro tem sido empregado para tratar várias doenças, incluindo resfriados, gripes e infecções respiratórias. As propriedades imunoestimulantes e antivirais do sabugueiro receberam atenção especial, com pesquisas científicas apoiando seu potencial no alívio de sintomas semelhantes aos da gripe e na redução da gravidade e duração das infecções respiratórias (BAKALAR, 2016). Além disso, o sabugueiro tem sido associado a melhorias na saúde cardiovascular, graças à sua capacidade de reduzir a pressão arterial e regular os níveis de colesterol. Além disso, acredita-se que as propriedades antioxidantes do sabugueiro contribuam para seu potencial na redução do estresse oxidativo e no combate a doenças crônicas associadas aos danos causados pelos radicais livres.

O significado botânico do sabugueiro reside não apenas em sua morfologia marcante, mas também em sua rica composição fitoquímica e potencial terapêutico. A abundância de compostos bioativos da planta, incluindo antocianinas, flavonoides e triterpenos, oferece uma ampla gama de benefícios à saúde. Desde apoiar a função imunológica até aliviar doenças respiratórias, o sabugueiro conquistou seu lugar como uma planta medicinal valiosa nos sistemas de saúde tradicionais e modernos. À medida que a pesquisa em andamento se aprofunda nas propriedades botânicas e aplicações terapêuticas do sabugueiro, sua relevância na saúde e na medicina continua a ser revelada, apresentando um caminho emocionante para futuras investigações científicas.

6.1 Contextualizando o sambucus nigra

Foi introduzido o sabugueiro que cresce naturalmente na maior parte da Europa e foi introduzido em várias partes do mundo com o objetivo de produzir frutas e flores. O sabugueiro é rico em suplementos, como amidos, proteínas, gorduras, gorduras insaturadas, ácidos naturais, minerais, nutrientes e bálsamos rejuvenescedores. Além

disso, o sabugueiro contém glicosídeos cianogênios potencialmente prejudiciais. O grupo mais importante de compostos bioativos encontrados no sabugueiro em concentração relativamente alta são os polifenóis, que são conhecidos por sua atividade de eliminação de radicais livres. As propriedades terapêuticas da fruta e da flor do sabugueiro estão ligadas à sua alta atividade antioxidante (GLATTHAAR-SAALMÜLLER, ET.AL, 2015). Na medicina tradicional, o sabugueiro é usado há muito tempo como diurético, antipirético e diaforético. Nos últimos anos, também foi descoberto que é hipoglicemiante, reduz a gordura corporal e a concentração de lipídios e possui propriedades antibacterianas, antivirais, antidepressivas e antitumorais. O sabugueiro é usado principalmente nas indústrias alimentícia e farmacêutica devido às suas propriedades sensoriais e promotoras de saúde (GLATTHAAR-SAALMÜLLER, ET.AL, 2015).

O sabugueiro contém principalmente polifenóis e antocianinas, que são os compostos bioativos. O sabugueiro possui maior teor de compostos fenólicos do que outras frutas, tornando o fruto de *Sambucus nigra* uma importante fonte desses compostos. Ácido clorogênico, ácido neoclorogênico, ácido criptoclorogênico, quercetina, quercetina-3-glicosídeo (isoquercitrina), kaempferol-3-rutinosídeo, kaempferol-3-glicosídeo (astragalina), isorhamnetin-3-rutinoside e isorhamnetin-3-glucosídeo são os principais polifenóis encontrados na fruta do sabugueiro. A rutina é o flavonol primário da planta, enquanto o sabugueiro contém quantidades menores de isoquercitrina e astragalina. A concentração de quercetina no fruto de treze cultivares de sabugueiro variou de 29 mg/100g a 60 mg/100g. Além disso, as bagas de *Sambucus nigra* contêm quantidades limitadas de taninos com baixo grau de acúmulo (ZAKAY-RONES, 2016).

Os compostos fenólicos incluem antocianinas, que são derivados oxigenados de sais de flavilium e são glicosídeos solúveis em água ou acilglicosídeos de antocianidinas. Eles são compostos funcionais bem conhecidos que são usados como corantes alimentícios. Eles também têm o potencial de serem agentes quimiopreventivos porque reduzem o estresse oxidativo ao eliminar os radicais livres. Como resultado, as antocianinas são uma boa alternativa aos corantes sintéticos devido à sua segurança e potenciais efeitos nutricionais e terapêuticos (HARNETT, 2020)

Quando comparado a outras frutas, o sabugueiro oferece uma concentração muito alta de antocianinas. As antocianinas, particularmente cianidina-3-glicosídeo e cianidina-3-sambubiosídeo, são encontradas no fruto de *Sambucus nigra*. Seu conteúdo é influenciado pela cultivar ou variedade, estágio de maturação, estação de crescimento ou tipo e método de extração. Em vários estágios de amadurecimento da fruta, o conteúdo de polifenóis muda e cada composto exibe seu próprio padrão distinto de mudança. À medida que as bagas amadurecem, seu conteúdo de antocianinas normalmente aumenta, particularmente cianidina-3-sambubiosídeo-5-glicosídeo, cianidina-3-sambubiosídeo e cianidina-3-glicosídeo (MŁYNARCZYK, 2018). A estação de crescimento também afeta a quantidade de polifenóis e antocianinas em uma planta. O mesmo ocorreu com cada uma das antocianinas

e quase todos os polifenóis investigados nas bagas das duas cultivares. A cianidina-3-sambubiosídeo é a antocianina mais comum no suco de sabugueiro concentrado ou mosto, enquanto a cianidina-3-glicosídeo é a antocianina mais comum no vinho de sabugueiro e no fruto de treze cultivares de sabugueiro (MŁYNARCZYK, 2018).

Bagas fermentadas em álcool apresentam mudanças de cor, bem como mudanças no conteúdo de compostos fenólicos e antocianinas. O agrupamento de polifenóis, por exemplo, corrosivo neoclorogênico, corrosivo clorogênico, quercetina-3-rutinosídeo, quercetina-3-glicosídeo, kaempferol-3-rutinosídeo, cianidina-3-sambubiosídeo-5-glicosídeo, cianidina-3,5-diglicosídeo, cianidina-3-glucosídeo ou cianidina-3-rutinosídeo, apresentou-se mais elevada no vinho do que no mosto, com exceção do cianidina-3-sambubiosídeo, que diminuiu fundamentalmente durante o envelhecimento alcoólico. Cada um dos compostos analisados diminuiu à medida que o vinho de sabugueiro foi armazenado e envelhecido. Após três anos, o teor de fenólicos totais diminuiu 21%, enquanto o teor de antocianinas totais diminuiu 94% em relação ao vinho jovem. A cor do vinho de sabugueiro também mudou de vermelho brilhante para vermelho acastanhado como resultado da degradação das antocianinas (MIKULIC-PETKOVSEK, 2016).

A quantidade de compostos bioativos no suco é influenciada pelo método de produção. Por exemplo, em comparação com os sucos produzidos sem tratamento enzimático, os sucos de sabugueiro processados com tratamento enzimático apresentaram menor teor médio da maioria dos compostos fenólicos investigados. O pH, o tempo de armazenamento e a temperatura de armazenamento afetam a quantidade de antocianinas nos produtos de sabugueiro (WROŃSKA-PILAREK, 2020).

O teor de antocianina do concentrado de suco de sabugueiro diminuiu à medida que o tempo de armazenamento, o pH e a temperatura aumentaram. Apesar de representar 25-40% do peso da fruta, bagaço de sabugueiro contém uma alta concentração de antocianina. O bagaço de sabugueiro normalmente contém cianidina-3-glicosídeo (14–78 mg/g), que junto com cianidina-3-sambubiosídeo (15–61 mg/g) representa aproximadamente 90% do conteúdo total de antocianina. Dependendo do método de extração, essa quantidade pode variar de 39 a 153 mg/g de matéria seca. O bagaço de sabugueiro, por outro lado, contém 6–14 mg/g de rutina [7] (Figura 3).

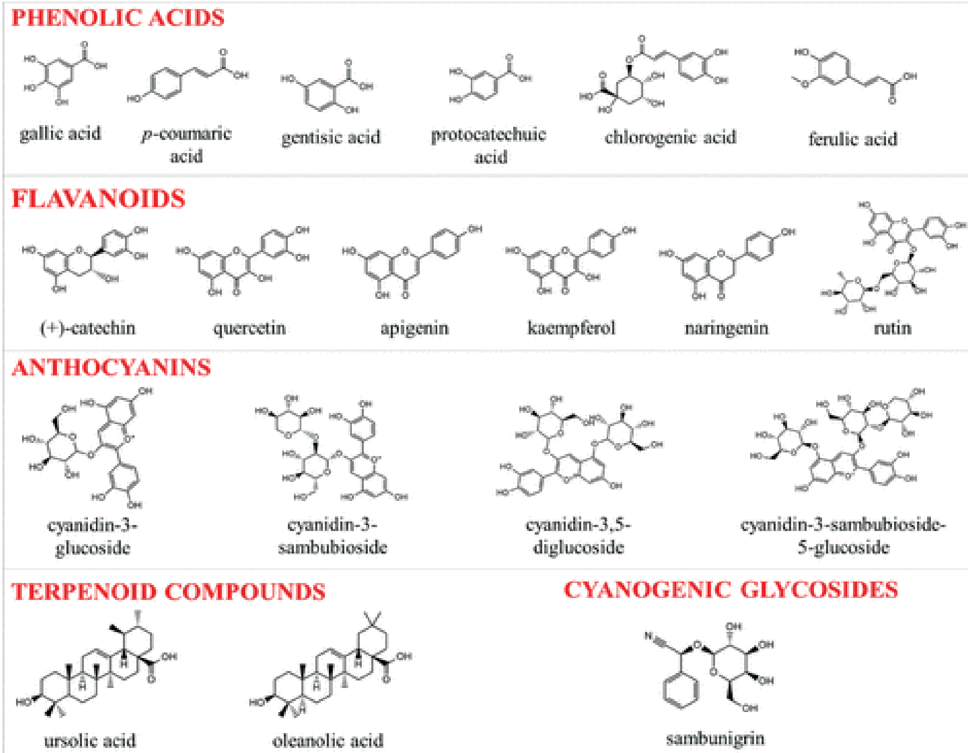


Figura 2. Composição do *sambucus Nigra*. J. Agric. Food Chem. 2022, 70, 14, 4202–4220. 2022. https://doi.org/10.1021/acs.jafc.2c00010.

As flores de *Sambucus nigra* contêm ainda mais compostos fenólicos do que os frutos e folhas da espécie. As flores de sabugueiro contêm ácidos hidroxicinâmicos, sendo o mais importante o ácido clorogênico, que compõem O principal grupo de compostos fenólicos. Ácido neoclorogênico, ácido criptoclorogênico, ácidos 3- e 5-feruloilquínicos e ácidos dicafeoilquínicos, principalmente o ácido 1,5-di-cafeoilquínico, estão entre os outros ácidos hidroxicinâmicos encontrados em flores de sabugueiro. glicosídeos de quercetina, kaempferol e isorhamnetina, que são membros da segunda classe importante de polifenóis conhecidos como flavonóis. A quercetina-3-rutinosídeo é o polifenol mais importante desse grupo. Na maioria dos genótipos examinados, esse flavonol, junto com kaempferol-3-rutinoside e isorhamnetin-3-rutinoside, compõe mais de 90% do total de flavonóides. Flavonóis, que incluem catequina, epicatequina e prociano, bem como as flavanonas, como a naringenina, são duas categorias adicionais de compostos fenólicos encontrados nas flores de sabugueiro (MIKULIC-PETKOVSEK, 2020).

É conhecido como um remédio tradicional para vários tipos de males e enfermidades e ambos são comumente usados na medicina popular. Eles são usados principalmente para tratar sintomas comuns relacionados a resfriados, condições febris, tosse, congestão

nasal, secreção mucosa e gripe, bem como preventivamente para fortalecer o sistema imunológico (WROŃSKA-PILAREK, 2020).

Devido à presença de flavonoides, as flores de sabugueiro demonstram principalmente propriedades diaforéticas, antipiréticas e diuréticas. Obturam as paredes capilares, melhoram a sua flexibilidade e evitam a infiltração de glóbulos vermelhos e plasma fora dos vasos, graças ao conteúdo de compostos com propriedades da vitamina P. Além disso, as flores de sabugueiro apresentam propriedades anti-inflamatórias e antibacterianas e, portanto, são usados em gargarejos para tratar dores de garganta ou como compressas para tratar conjuntivite. Eles são mais frequentemente usados como infusões de flores secas para aplicação interna ou externa. O fruto dela, à semelhança das flores, apresenta propriedades diaforéticas, antipiréticas e diuréticas, mas para além disso atua como laxante e desintoxicante, pelo que o sabugueiro é frequentemente um componente de misturas de ervas utilizadas como remédio para a prisão de ventre ou para ajudar no emagrecimento (SALVADOR, 2017).

Além disso, o sabugueiro demonstra um efeito analgésico moderado e pode ser usado como analgésico adjuvante contra enxaqueca, ciática e dores nevrálgicas. Não só as flores e bagas de sabugueiro são benéficas para a saúde, mas também a casca, a raiz, o caule e as folhas de *Sambucus nigra* têm sido utilizados principalmente pela população rural como remédio ou alimento. Por exemplo, a casca do sabugueiro é conhecida por suas propriedades diuréticas e emagrecedoras, enquanto as folhas do sabugueiro podem ajudar a fortalecer a resistência a doenças infecciosas.

Atualmente, remédios contra gripes, resfriados e outras doenças infecciosas estão sendo desenvolvidos usando frutas ou flores dele. São utilizados como componentes de suplementos alimentares na forma de xaropes, gotas, comprimidos, cápsulas, pastilhas, aerossóis, emulsões ou suspensões. Frequentemente relatado na literatura é a atividade antiviral dele. As propriedades cicatrizantes do sabugueiro estão maioritariamente associadas à presença de compostos fenólicos, que se caracterizam por uma forte atividade antioxidante e por isso são capazes de eliminar os radicais livres e contrariar o stress oxidativo, fator causador da degradação do corpo humano, contribuindo assim para o desenvolvimento de uma série de doenças (SALVADOR, 2017).

O sabugueiro tem sido uma planta popular desde os tempos antigos. No folclore russo, acredita-se que afasta os maus espíritos e alivia a febre. Acredita-se que pendurar galhos de sabugueiro em portas e janelas afasta as bruxas e o mal. As flores e frutos do sabugueiro são comumente usados na medicina tradicional. Na Alemanha, o sabugueiro é uma importante planta medicinal, e suas flores são usadas como agente diaforético para resfriados comuns febris. As flores dele o têm odor forte com sabor doce a levemente amargo quando secas e são usadas como agente diaforético em farmacopeias e sistemas internacionais para redução de febre e calafrios (WIELAND, 2021).

A medicina popular tem usado flores de sabugueiro para o tratamento de conjuntivite, constipação, diabetes, diarreia, pele seca, dores de cabeça e reumatismo. Na Alemanha e nos Estados Unidos, as flores de sabugueiro são usadas para gripes e resfriados em formas de dosagem, como chá, comprimidos revestidos e extratos fluidos. Nos Estados Unidos e no Canadá, as flores de sabugueiro são combinadas com folhas de hortelã-pimenta e flores de milefólio para aliviar a febre relacionada a resfriados. As flores de sabugueiro são usadas como diurético na França e na Bélgica, e os nativos americanos usam flores de sabugueiro para infecções e tosse. Uma mistura de flores de sabugueiro com mel como gargarejo é usada para tosses, resfriados e gripes. A mistura de hortelã-pimenta, mel e flor de sabugueiro aumenta a diaforese e trata resfriados. Os efeitos diaforéticos das flores mais velhas estão relacionados ao seu conteúdo de flavonoides e ácidos fenólicos. Os antigos egípcios usavam flores de sabugueiro para curar queimaduras e melhorar a aparência. O sabugueiro seco maduro ou fresco é usado para constipação, dor neuropática, dor de cabeça e dor de dente na medicina tradicional. Há alguma evidência da eficácia das flores de sabugueiro no tratamento de resfriado e febre mais do que sabugueiro, embora bagas de sabugueiro sejam usadas para dor e febre (WIELAND, 2021).

6.2 Contextualizando a inflamação

A inflamação é a resposta do sistema imunológico a estímulos prejudiciais, como patógenos, células danificadas, compostos tóxicos ou irradiação, e atua removendo estímulos prejudiciais e iniciando o processo de cicatrização. A inflamação é, portanto, um mecanismo de defesa vital para a saúde (Figura 3). Normalmente, durante as respostas inflamatórias agudas, eventos e interações celulares e moleculares minimizam eficientemente lesões ou infecções iminentes. Este processo de mitigação contribui para a restauração da homeostase tecidual e resolução da inflamação aguda. No entanto, a inflamação aguda descontrolada pode se tornar crônica, contribuindo para uma variedade de doenças inflamatórias crônicas (CHEN, 2017).

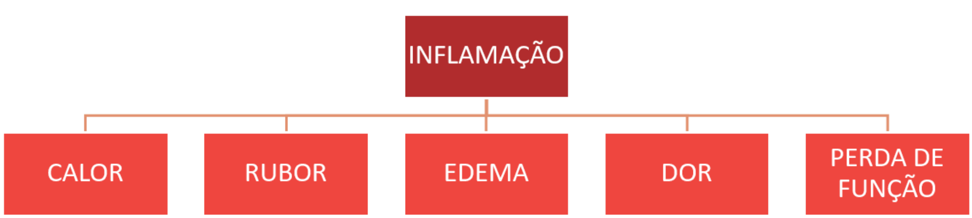


Figura 3. Pilares da inflamação.

No nível do tecido, a inflamação é caracterizada por vermelhidão, inchaço, calor, dor e perda da função do tecido, que resultam de respostas locais imunes, vasculares e inflamatórias das células à infecção ou lesão. Eventos micro circulatórios importantes que

ocorrem durante o processo inflamatório incluem alterações da permeabilidade vascular, recrutamento e acúmulo de leucócitos e liberação de mediadores inflamatórios. Vários fatores patogênicos, como infecção, lesão tecidual ou infarto cardíaco, podem induzir inflamação ao causar dano tecidual. As etiologias da inflamação podem ser infecciosas ou não infecciosas. Em resposta à lesão tecidual, o corpo inicia uma cascata de sinalização química que estimula respostas destinadas a curar os tecidos afetados[5]. Esses sinais ativam a quimiotaxia de leucócitos da circulação geral para os locais de dano. Esses leucócitos ativados produzem citocinas que induzem respostas inflamatórias (CHEN, 2017).

Estruturas microbianas conhecidas como padrões moleculares associados a patógenos (PMAPs) podem desencadear a resposta inflamatória através da ativação de receptores de reconhecimento de padrões (RRPs) codificados na linhagem germinativa, expressos em células imunes e não imunes[5]. Alguns RRPs também reconhecem vários sinais endógenos ativados durante o dano tecidual ou celular e são conhecidos como padrões moleculares associados ao dano (PMADs). Os PMADs são biomoléculas hospedeiras que podem iniciar e perpetuar uma resposta inflamatória não infecciosa. Células rompidas também podem recrutar células inflamatórias inatas na ausência de patógenos, liberando PMADs (CHEN, 2017).

As classes de famílias RRPs incluem os receptores semelhantes a Toll (TLRs), receptores de lectina tipo C, receptores semelhantes a I e receptores semelhantes a NOD. Os *Toll-like receptors* (TLRs) são uma família de RRPs de mamíferos altamente conservados que participam da ativação da resposta inflamatória. Mais de dez membros da família TLR foram identificados, e os TLRs são os mais bem estudados dos RRPs conhecidos. A transmissão de padrões moleculares associados a patógeno (PMAPs) e PMADs é mediada pelo fator de diferenciação mielóide-88 (MyD88) juntamente com os TLRs. A sinalização através de TLRs ativa uma cascata de sinalização intracelular que leva à translocação nuclear de fatores de transcrição, como proteína ativadora-1 e NF-κB ou fator regulador de interferon. PMADs e PMAPs compartilham receptores, como *Tool like receptor 4* (TLR4), sugerindo semelhanças entre respostas inflamatórias infecciosas e não infecciosas (CHEN, 2017).

As vias inflamatórias afetam a patogênese de várias doenças crônicas e envolvem mediadores inflamatórios comuns e vias regulatórias. Estímulos inflamatórios ativam vias de sinalização intracelular que então ativam a produção de mediadores inflamatórios. Estímulos inflamatórios primários, incluindo produtos microbianos e citocinas, como interleucina-1β, interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral-α (TNF-α), medeiam a inflamação por meio da interação com os TLRs, IL -1 receptor, receptor IL-6 e o receptor TNF. A ativação do receptor desencadeia importantes vias de sinalização intracelular, incluindo a proteína quinase ativada por mitógeno, fator nuclear kappa-B e Janus quinase - transdutor de sinal e ativador das vias de transcrição(CHEN, 2017).

Para evitar a progressão da inflamação aguda para inflamação crônica persistente, a resposta inflamatória deve ser suprimida para evitar danos teciduais adicionais. A resolução da inflamação é um processo bem gerenciado envolvendo a produção de mediadores controlada espacial e temporalmente, durante a qual os gradientes de quimiocinas são diluídos ao longo do tempo. Os glóbulos brancos circulantes eventualmente não detectam mais esses gradientes e não são recrutados para os locais de lesão. A desregulação desse processo pode levar à inflamação crônica descontrolada. Os processos de resolução da inflamação que retificam a homeostase tecidual incluem redução ou cessação da infiltração tecidual por neutrófilos e apoptose de neutrófilos gastos, contra regulação de quimiocinas e citocinas, transformação de macrófagos de células clássicas para células alternativamente ativadas e iniciação da cicatrização (CHEN, 2017).

A inflamação crônica ocorre quando os mecanismos inflamatórios agudos falham em eliminar a lesão tecidual e podem levar a uma série de doenças, como doenças cardiovasculares, aterosclerose, diabetes tipo 2, artrite reumatoide e cânceres. A compreensão dos mecanismos comuns que orquestram a disfunção nos vários sistemas de órgãos permitirá o desenvolvimento e a produção de terapias direcionadas aprimoradas. A inflamação é frequentemente um elemento-chave na progressão patológica da doença do órgão. Três vias principais, NF-KB, MAPK e JAK-STAT, desempenham papéis importantes na inflamação, e a desregulação de uma ou mais dessas vias pode levar a doenças associadas à inflamação (CHEN, 2017).

6.3 Sabulgueiro no tratamento de infecções respiratórias

As viagens aéreas intercontinentais podem ser estressantes e prejudiciais à saúde física e psicológica dos passageiros. Fatores do ambiente da cabine, como concentração de ozônio na cabine, pressão de oxigênio, movimento ou vibração e aditivos de óleo usados em motores de aeronaves, podem afetar o bem-estar dos passageiros. Voos de longa distância podem resultar em fadiga, comprometimento da imunidade, aumento do estresse e alterações mentais, além de sintomas respiratórios. Infecções virais respiratórias são comumente causadas por patógenos como enterovírus, adenovírus, rinovírus, parainfluenza, vírus sincicial respiratório e influenza (OMER, 2022).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que somente nos EUA, as infecções virais respiratórias anuais variam de 25 a 50 milhões de casos, resultando em 150.000 hospitalizações e 30.000 a 40.000 mortes por ano. Os vírus influenza têm um grande impacto na saúde global e as alterações em suas estruturas antigênicas e a falta de tratamentos eficazes podem levar a complicações pulmonares e mortalidade. Consequentemente, as pessoas geralmente recorrem a tratamentos alternativos para controlar a gripe e doenças semelhantes à gripe, com o sabugueiro ou *Sambucus nigra* sendo tradicionalmente recomendado para o tratamento de resfriados, gripes e doenças semelhantes à gripe (OMER, 2022).

Apesar de um artigo de revisão examinando as propriedades antivirais do sabugueiro, atualmente não há nenhum artigo de revisão abrangente sobre sua eficácia no tratamento de resfriados e gripes. Esta revisão enfoca a eficácia e os mecanismos do Sabugueiro no tratamento de resfriados e gripes. Wieland et. al (2021) começam revisando a composição química do sabugueiro e seus usos tradicionais, antes de avaliar as investigações modernas e seus mecanismos relacionados sobre a eficácia do sabugueiro em pacientes com gripes e resfriados. O sabugueiro tem sido tradicionalmente usado para tratar sintomas respiratórios e ajudar na recuperação de um resfriado. Eles mostraram atividades antibacterianas e antivirais in vitro, e ensaios clínicos usando extratos de sabugueiro demonstraram uma redução nos sintomas e na duração da infecção por influenza. O sabugueiro também contém várias vitaminas, oligoelementos, minerais e fitoquímicos, tornando-os candidatos promissores para suplementação nutricional e/ou médica benéfica para a saúde respiratória, cardiovascular e mental, que podem ser afetadas durante as viagens aéreas (TIRALONGO, 2016).

Ele contém antocianinas, que são um tipo de flavonoide que pode ter efeitos imunomoduladores e anti-inflamatórios. Essas antocianinas podem se ligar às glicoproteínas virais e torná-las ineficazes, o que poderia ter um efeito inibitório na infecção viral. Os extratos de sabugueiro demonstram efeitos inibitórios sobre os vírus influenza A, influenza B e H1N1. Além disso, o sabugueiro pode afetar o sistema imunológico por meio de citocinas, com algumas evidências sugerindo que o sabugueiro aumenta a produção de citocinas inflamatórias, enquanto outros estudos sugerem que a produção de citocinas diminui (TIRALONGO, 2016).

Num estudo de Tiralongo et. al comentam que os grupos placebo e sabugueiro experimentaram um aumento nos sintomas respiratórios desde o início até quatro dias após a chegada ao exterior. A prevalência de participantes com sintomas positivos de doenças respiratórias aumentou em ambos os grupos, o que é consistente com pesquisas anteriores que mostram que viagens aéreas podem levar a um aumento de problemas médicos, especialmente sintomas respiratórios (TIRALONGO, 2016). A prevalência de dias de episódios de resfriado foi estimada em 35% no grupo placebo, e um efeito profilático de aproximadamente 50% do sabugueiro foi hipotetizado (18%). Embora o estudo tenha observado um efeito de aproximadamente 50%, a prevalência de dias de episódios de resfriado na população geral do estudo foi menor do que o esperado, com 17% no grupo placebo e 8% no grupo ativo. Isso reflete pesquisas recentes que estimam a incidência de problemas respiratórios como uma queixa comum de viajantes aéreos em cerca de 11%.

O estudo mostrou que a suplementação de sabugueiro diminuiu a carga de sintomas e encurtou a duração dos resfriados em aproximadamente dois dias. Isso apoia pesquisas anteriores limitadas realizadas com dois outros produtos de sabugueiro e mostra pela primeira vez que o sabugueiro pode ser eficaz na diminuição dos sintomas respiratórios durante viagens em voos de longa distância. Outros medicamentos complementares ou

nutricionais, como vitamina C e *echinacea*, também demonstraram diminuir a duração do resfriado, mas mais estudos relatam um efeito preventivo em vez de um efeito de tratamento conclusivo. Por outro lado, embora o teste com sabugueiro também tenha mostrado uma menor incidência de ocorrências de resfriado entre o grupo de sabugueiro e placebo, essa diferença não foi significativa, possivelmente devido ao tamanho da amostra (TIRALONGO, 2016).

A equipe do estudo usou o questionário de Pesquisa de Sintomas Respiratórios Superiores de Wisconsin ou *Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey* (WURSS/PSRSW) para medir o impacto dos sintomas respiratórios na qualidade de vida em um estudo semelhante ao ensaio de viagem *Echinacea*. O estudo do sabugueiro usou o questionário WURSS-21 mais curto para reduzir o tempo de conclusão da pesquisa para os participantes. Embora a análise WURSS-21 não tenha mostrado nenhuma diferença significativa entre os grupos, ela detectou um efeito fraco do sabugueiro na prevalência de sintomas de doenças respiratórias na amostra geral. Isso sugere que os viajantes que tomam sabugueiro podem ter menos probabilidade de apresentar sintomas respiratórios que requerem tratamento (TAJIK, 2017).

Embora houvesse uma diferença significativa nos escores de sintomas e uma pequena diferença no número de participantes relatando sintomas respiratórios dignos de tratamento entre os grupos de sabugueiro e placebo, isso não se refletiu no aumento significativo da co-medicação de episódios de resfriado ou dias de episódio de resfriado no grupo placebo. No entanto, em um estudo previamente relatado com *Echinacea*, uma diferença significativa em episódios de resfriado co-medicados foi detectada entre os participantes do grupo ativo e placebo. Mais investigações são necessárias para determinar o efeito do sabugueiro na saúde física em estudos maiores. O estudo descobriu que o sabugueiro parecia estabilizar os escores de saúde física antes da viagem até quatro dias no exterior, enquanto a saúde física no grupo placebo diminuiu ainda mais. O leve efeito do sabugueiro na saúde física pode ser devido às suas propriedades antioxidantes relatadas, que estão presentes no sabugueiro e podem aumentar a capacidade antioxidante do soro (TAJIK, 2017).

As dosagens sugeridas para produtos de sabugueiro variam de 650 mg a 1500 mg. Em três ensaios clínicos que demonstraram os benefícios do sabugueiro no tratamento da gripe, os pacientes tomaram 60 mL de xarope de sabugueiro (extrato de 38%, equivalente a cerca de 22,8 mg de extrato padronizado de flavonoide) diariamente por 5-6 dias ou pastilhas com o equivalente a 700 mg de extrato de sabugueiro diariamente por dois dias, sem informação sobre o teor de antocianinas (TAJIK, 2017).

As doses mínimas efetivas de antocianina para o tratamento de distúrbios da síndrome metabólica e influenza foram estimadas em 110 mg por dia e 3,5 g por dia, respectivamente. Foi, administrado 600-900 mg de extrato de sabugueiro contendo 90-135 mg de antocianinas por dia e observamos efeitos significativos na gravidade e duração dos

sintomas respiratórios, bem como um possível efeito estabilizador na saúde física. Embora o estudo não tenha sido feito com melhora na saúde mental, descobriram que sair de férias melhorou a saúde mental dos participantes. Mais de 80% dos participantes deste estudo viajaram a lazer, o que levou a uma melhora significativa na saúde mental, confirmando os benefícios psicológicos de tirar férias (TIRALONGO, 2016).

Ele foi geralmente bem tolerado. Para os cinco participantes que relataram eventos adversos, nenhuma relação causal com o sabugueiro pôde ser estabelecida devido ao fato de os participantes tomarem o placebo. Excluímos mulheres grávidas e aquelas com alergia a plantas devido à informação limitada sobre o uso de sabugueiro durante a gravidez e relatos de possível potencial alergênico de flores de sabugueiro e produtos dietéticos do sabugueiro. No entanto, até onde sabemos, nenhuma reação alérgica a produtos que usam extrato de sabugueiro foi relatada em ensaios clínicos, estudos de coorte ou autoridades governamentais até o momento. Se esse for o caso, estudos de viagem futuros envolvendo produtos de sabugueiro podem incluir indivíduos com alergias pré-existentes a plantas e problemas respiratórios, como rinite alérgica, para melhor representar a população geral de viajantes e tornar os resultados mais aplicáveis a uma comunidade mais ampla (TIRALONGO, 2016).

Abdullah et.al comentam que o *Sambucus nigra L*. enriquecido com antocianina (*eldosamb*®) investigado neste estudo não tem um efeito imunoestimulatório direto, mas atua como um imunomodulador ativando células imunes em um ambiente pró-inflamatório. Através de ensaios *ex vivo* de secreção de citocinas, observamos que o extrato de sabugueiro reduziu significativamente a secreção de citocinas pró-inflamatórias TNF-α por monócitos e interferon gama (IFN-γ) por células Th1. O TNF-α está associado à inflamação crônica e desencadeia a ativação e o recrutamento de células imunes, como granulócitos e linfócitos. O IFN-γ, por outro lado, é um marcador de inflamação baseada em linfócitos e ativa macrófagos, que podem desencadear a secreção de TNF-α e IL-1 (TAJIK, 2017).

Além disso, o estudo descobriu que o extrato de sabugueiro aumentou a secreção de interleucinas IL-4 e IL-10. A IL-4 estimula as células B para a síntese de anticorpos e é uma citocina marcadora para células T helper 2 (Th2), conectando o sistema imunológico inato com o adaptativo. A IL-10 é uma importante citocina imunomoduladora secretada pelas Th2, que possui propriedades imunossupressoras e regula processos inflamatórios excessivos, mitigando possíveis tempestades de citocinas após a infecção (TAJIK, 2017).

É essencial que substâncias imunomoduladoras, como o extrato de sabugueiro testado neste estudo, não induzam uma tempestade de citocinas, que é uma superestimulação prejudicial do sistema imunológico. É improvável que o sabugueiro cause uma tempestade de citocinas, de acordo com outros autores. Essas descobertas contribuem para o perfil de segurança das preparações de sabugueiro, que ainda é discutido de forma controversa devido à possível presença de substâncias nocivas em sabugueiros verdes ou outras partes da planta. No entanto, o uso de frutas maduras sem caules e panículas pode superar esse problema (LI, 2020).

Em resumo, os achados apresentados neste estudo sugerem que o extrato de sabugueiro promove uma mudança na resposta imune em direção à resposta de células T auxiliares baseadas em Th2, o que é demonstrado por uma diminuição na relação IFN-γ/IL-10. O equilíbrio entre as respostas células T Helper 1 (Th1) e Th2 é crítico para regular a resposta imune durante infecções, e o extrato de sabugueiro pode ser benéfico modulando o sistema imunológico para neutralizar reações pró-inflamatórias excessivas e ativar a produção de anticorpos por meio da imunidade humoral durante infecções agudas. É evidente os efeitos anti-inflamatórios do extrato de sabugueiro, reduzindo a expressão do gene TNF-α e IL-6 em macrófagos (LI, 2020).

Os achados apresentados sugerem que o extrato de sabugueiro modula a resposta imune em relação à resposta das células T-Helper baseadas em Th2, conforme indicado por uma diminuição da relação IFN-γ/IL-10. Essa mudança na regulação imunológica é crucial no combate aos patógenos, pois as células Th1 ou Th2 podem direcionar o combate do patógeno do hospedeiro. Acredita-se que o extrato de sabugueiro tenha propriedades imunomoduladoras benéficas durante infecções agudas, pois neutraliza as reações pró-inflamatórias excessivas e ativa a produção de anticorpos por meio da imunidade humoral (LI, 2020).

Além dos efeitos nas citocinas pró e anti-inflamatórias, o estudo investigou a potencial eficácia antiviral do extrato de sabugueiro *eldosamb*® usando o vírus VAM como um substituto para vírus com envelope, como *Coronaviridae* e *Orthomyxoviridae*. O estudo mostrou uma redução na carga viral e diminuição moderada da infecciosidade viral após a reação com os constituintes do sabugueiro nas células-alvo. Essas descobertas são consistentes com um estudo recente que investigou Virus Ankara Modificado (VAM), *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) e vírus influenza A, que mostrou suscetibilidade de VMA e vírus influenza A, mas não SARS-CoV-2, ao suco de sabugueiro (OMER, 2022).

Numerosos modos de ação potenciais foram propostos para os efeitos antivirais dele. Por exemplo, o constituinte da antocianina cianidina-3-sambubiosídeo pode se ligar e inativar a enzima neuraminidase viral, reduzindo assim a patogenicidade do vírus. Os extratos de sabugueiro também demonstraram bloquear as glicoproteínas do vírus influenza. Esses efeitos in vitro e in vivo podem ser ainda mais potentes em humanos devido à interação de efeitos imunomoduladores em várias células e tecidos. Mais estudos clínicos, incluindo aqueles envolvendo indivíduos imunocomprometidos, são altamente recomendados para entender melhor o potencial dos produtos de sabugueiro no tratamento de infecções respiratórias (OMER, 2022). Isso é especialmente importante devido a um recente estudo controlado randomizado que não conseguiu encontrar um benefício clínico do sabugueiro em termos de duração ou gravidade da influenza, o que contradiz os resultados positivos do tratamento relatados nos estudos mencionados acima.

6.4 Sambucus nigra: ácido clorogênico

6.4.1 Ácido clorogênico

CGA, ácido clorogênico ou *chlorogenic acid*, (Figura 4) é um ácido *depside* (tipo de composto polifenólico composto por duas ou mais unidades aromáticas monocíclicas ligadas por um grupo éster) que surge da combinação de ácido cafeico e ácido quínico. É um tipo de composto de fenilacrilato de polifenol, que é produzido pelas plantas durante a respiração aeróbica através da via do ácido chiquímico (LI, 2020).

A forma hemi-hidratada do CGA é um cristal levemente amarelo ou branco em forma de agulha. Tem baixa solubilidade em solventes orgânicos como éter, benzeno e clorofórmio, mas pode se dissolver facilmente em solventes polares, como etanol, metanol e acetona. O CGA é composto por dez isômeros, que são o ácido monocafeoil quínico e o ácido dicafeoil quínico, diferindo nos sítios de ligação e no número de ácidos cafeoil quínicos. Esses isômeros incluem ácido 1-café acilquínico, ácido 3-cafeoilquínico, ácido 4-cafeoilquínico, ácido cafeoilquínico, ácido 5-cafeoilquínico e ácido 1,3-dicafeoilquínico, 1,1,2. Dentre esses isômeros, o ácido 3-cafeoilquínico e o ácido 5-cafeoilquínico são os mais pesquisados (LI, 2020). CGA é um extrato vegetal natural que pode ser obtido de uma variedade de plantas, incluindo madressilva, batata, cortiça, folhas de eucommia, crisântemo, morango, manga, mirtilos, folhas de amoreira, sabugueiro e café verde (LI, 2020).

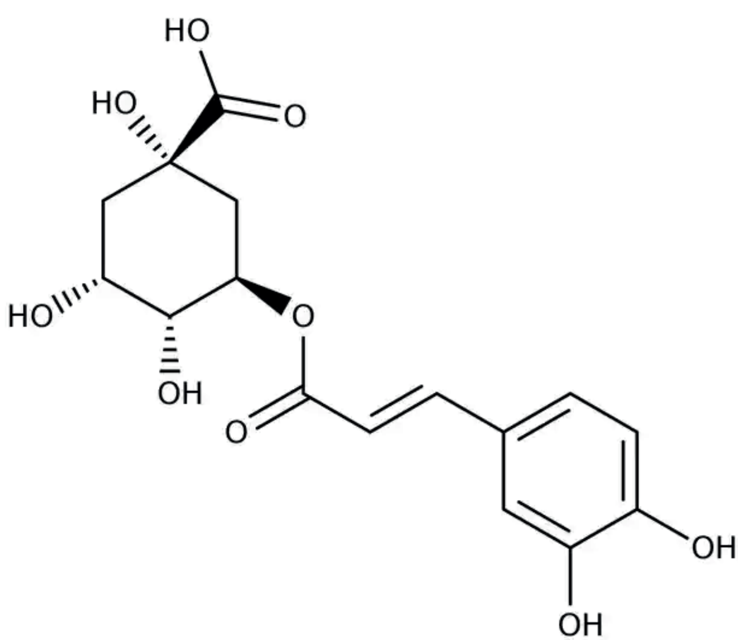


Figura 4. Fórmula química do ácido clorogênico. Fonte: https://www.fishersci.es/shop/products/chlorogenic-acid-thermo-scientific/15443229.

O ácido 5-cafeoilquínico (5-CQA) é um dos isômeros do ácido clorogênico (CGA) mais amplamente estudados devido aos seus muitos benefícios potenciais à saúde. Este composto, também conhecido como ácido quínico ou ácido criptoclorogênico, é um ácido fenólico natural encontrado em várias plantas, incluindo café, frutas e vegetais. Nos últimos tempos, alguns pesquisadores têm usado descarga de alta tensão para obter uma certa quantidade de CGA dos três componentes dos resíduos do tabaco. As atividades biológicas primárias do ácido clorogênico incluem propriedades antioxidantes, proteção hepática e renal, efeitos antibacterianos, atividade antitumoral, regulação do açúcar e metabolismo lipídico, propriedades anti-inflamatórias e a capacidade de proteger o sistema nervoso (LI, 2020).

Um dos principais compostos responsáveis por esses efeitos benéficos é o ácido 5-cafeoilquínico (5-CQA), um composto fenólico encontrado em vários tecidos e órgãos do corpo humano (Figura 5). O ácido clorogênico é um éster formado a partir dos ácidos cinâmico e quínico e é conhecido como ácido 5-O cafeoilquínico (5-CQA) ou 3-CQA. É sintetizado no processo de respiração aeróbica e é abundante em grãos de café, batatas e maçãs. É relatado que o ácido clorogênico tem várias funções, como atividade antioxidante e hipotensora. Além disso, o ácido clorogênico previne doenças cardiovasculares ao aumentar a lipoproteína de alta densidade. A maioria dos produtos naturais contendo ácido clorogênico apresentou efeitos anti-inflamatórios, sugerindo que o ácido clorogênico pode ser um potencial agente anti-inflamatório (LI, 2020).

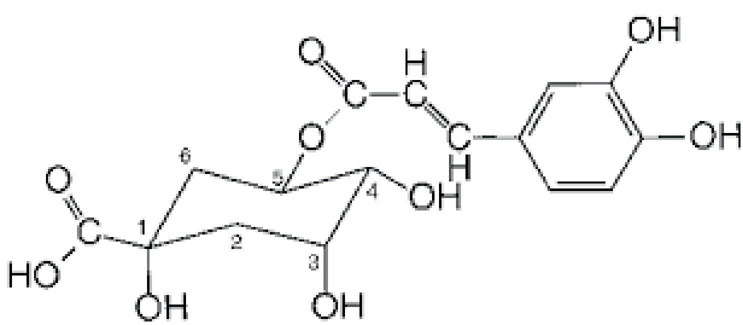


Figura 5. ácido 5-O cafeoilquínico (5-CQA). Fonte: https://academic.oup.com/ajcn/article/78/4/728/4690021.

Até o momento, no entanto, permanece amplamente desconhecido e, portanto, precisamos estudar os efeitos antiinflamatórios do ácido clorogênico Aqui, investigamos os efeitos antiinflamatórios do ácido clorogênico e como ele induz um efeito antiinflamatórios no lipopolissacarídeos (LPS) -células macrófagos RAW 264.7 inflamadas de murino. Esses achados sugerem que o ácido clorogênico pode ser um candidato para uso no tratamento de uma variedade de doenças inflamatórias (NEVENA, 2015).

Ele também conhecido como ácido 5-O cafeoilquínico ou 3-CQA de acordo com a nomenclatura IUPAC, é um éster que surge da combinação dos ácidos cinâmico e quínico. É sintetizado durante a respiração aeróbica e está presente em abundância em grãos de café, batatas e maçãs. O ácido clorogênico é reconhecido por suas propriedades antioxidantes e hipotensoras, bem como por sua capacidade de aumentar os níveis de lipoproteínas de alta densidade, prevenindo assim doenças cardiovasculares. Além disso, produtos naturais que contêm ácido clorogênico demonstraram ter efeitos antiinflamatórios, sugerindo que esse composto poderia ser um potencial agente antiinflamatórios. Apesar disso, muito sobre o ácido clorogênico permanece desconhecido e requer mais estudos. Para preencher essa lacuna no conhecimento, investigamos como o ácido clorogênico pode induzir efeitos anti-inflamatórios em células macrófagas RAW 264.7 murinas inflamadas por lipopolissacarídeos. Esses resultados sugerem que o ácido clorogênico pode ser um candidato promissor para o tratamento de várias doenças inflamatórias (NEVENA, 2015).

Há evidências convincentes que sugerem que o 5-CQA pode promover efeitos biológicos multidirecionais e proteger contra uma ampla gama de doenças crônicas. Este composto elimina os radicais livres, que são moléculas instáveis que podem danificar as células e contribuir para o desenvolvimento de doenças crônicas, como câncer, diabetes e doenças cardíacas. Ao neutralizar essas moléculas nocivas, o 5-CQA pode ajudar a proteger o corpo do estresse oxidativo e reduzir o risco dessas doenças[16]. Além de suas propriedades antioxidantes, o 5-CQA tem efeitos anti-inflamatórios. A inflamação é uma resposta natural a lesões ou infecções, mas a inflamação crônica pode contribuir para o desenvolvimento de uma série de problemas de saúde. Ao reduzir a inflamação no corpo, o 5-CQA pode ajudar a aliviar os sintomas de condições inflamatórias, como artrite, asma e doença inflamatória intestinal. Outro benefício potencial do 5-CQA é sua capacidade de regular os níveis de açúcar no sangue. Este composto demonstrou inibir a atividade de certas enzimas envolvidas na quebra de carboidratos, levando a uma liberação mais lenta de glicose na corrente sanguínea. Ao reduzir a taxa na qual a glicose entra na corrente sanguínea, o 5-CQA pode ajudar a regular os níveis de açúcar no sangue e melhorar a sensibilidade à insulina (LI, 2020).

Ele pode ter efeitos neuroprotetores, potencialmente ajudando a prevenir ou retardar a progressão de doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e Parkinson. 5-CQA protege as células cerebrais de danos e reduz a inflamação em um modelo de camundongo com doença de Alzheimer. No geral, o ácido 5-cafeoilquínico é um composto promissor com uma série de potenciais benefícios à saúde. Em particular, o 5-CQA demonstra ter efeitos neuroprotetores significativos. Doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer (DA) e a doença de Parkinson (DP), estão altamente correlacionadas com inflamação e danos induzidos pelo estresse oxidativo. As propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias do 5-CQA o tornam um forte candidato para proteção contra essas condições nocivas (NEVENA, 2015).

Nevena et. al comentam que o 5-CQA pode inibir a atividade das principais enzimas envolvidas na DA e suprimir o dano neuronal induzido pelo estresse oxidativo[17]. Além disso, o 5-CQA demonstrou atuar como um potencial agente terapêutico de aprimoramento cognitivo. Também pode prevenir o aparecimento da DP suprimindo a interação entre a dopamina oxidada e a alfa-sinucleína nas células catecolaminérgicas PC12.

Além disso, o 5-CQA pode proteger os neurônios contra o estresse oxidativo induzido pelo cloreto de alumínio, regulando positivamente o fator nuclear, as enzimas eritróides 2 como 2 e de fase 2. Também suprime a produção de NO e do fator de necrose tumoral, previne a neurotoxicidade induzida pela ativação microglial e promove a sobrevivência de neurônios dopaminérgicos em um modelo de inflamação induzida por LPS (NEVENA, 2015). O consumo dietético de 5-CQA pode promover uma ampla gama de benefícios à saúde, incluindo proteção contra estresse oxidativo, estresse inflamatório, síndrome metabólica, esteatose hepática, lesão pulmonar aguda, Doenças neurodegenerativas, transtornos mentais, doenças cardiovasculares, doenças gastrointestinais disfunções e câncer (NEVENA, 2015).

Portanto, o 5-CQA tem potencial para atuar como um agente neuroprotetor contra doenças neurodegenerativas induzidas por fatores pró-inflamatórios por meio da inibição da via de sinalização anti-inflamatória do fator nuclear kappa-B (NF-κB). Ainda Navena et.al comentam um estudo que mostrou que tanto o 5-CQA quanto o extrato de café reduziram a apoptose das células da retina induzida por hipóxia e Óxido Nítrico (OX), impedindo a regulação negativa do antígeno 1 das células do timo e a regulação negativa de BAD e CASP3 em células ganglionares da retina transformadas. Esta evidência sugere que o consumo de 5-CQA e café pode contribuir para a prevenção da degeneração da retina (NEVENA, 2015).. O 5-CQA demonstra fornecer benefícios protetores contra acidente vascular cerebral em modelos de camundongos e ratos, inibindo a morte de células neuronais e protegendo contra lesões de neurônios corticais por meio da manutenção da homeostase redox intracelular e prevenção do aumento induzido por glutamato no Ca2+ intracelular concentração (NEVENA, 2015).

No entanto, o 5-CQA tem pouco efeito na morte celular neuronal induzida por OX, que ocorre a jusante da morte celular neuronal induzida por isquemia. O 5-CQA reduz a lesão cerebral, edema cerebral, déficits funcionais sensório-motores e danos na BHE ao inibir a colagenase intersticial e a colagenase tipo IV de 72 kDa e aumentar a atividade de eliminação de radicais livres. Além disso, um estudo recente mostrou que o 5-CQA regula a via de sinalização fator nuclear 2 relacionado ao eritróide 2 no estresse oxidativo induzido por reperfusão CI em ratos, resultando em uma redução no dano cerebral, dano nervoso e volume de infarto cerebral e apoptose neuronal (Hwang, 2014).

Espécies reativas de oxigênio (ROS) e espécies reativas de nitrogênio (RNS) são produzidas internamente durante a respiração mitocondrial e podem ser causadas pela exposição a agentes oxidantes, como radiação ionizante, metais pesados e hipóxia. O

termo ROS/RNS inclui não apenas ânions superóxido, radicais hidroxila (·OH), radicais óxido nítrico (NO·) e radicais peroxila, mas também oxidantes não radicais, como ácido hipocloroso, oxigênio singleto , peroxilnitrito e peróxido de hidrogênio, que podem oxidar biomoléculas importantes. Enzimas antioxidantes, incluindo superóxido dismutase, catalase, glutationa, glutationa peroxidases e redutase, são necessárias para manter um estado redox saudável. Antioxidantes não enzimáticos, como vitamina E, vitamina C e compostos fenólicos encontrados nos alimentos, também desempenham um papel na proteção contra o estresse oxidativo. Juntos, esses antioxidantes endógenos e dietéticos constituem no sistema de defesa antioxidante. Bebidas contendo fitoquímicos antioxidantes são uma importante fonte de antioxidantes dietéticos com potenciais benefícios à saúde (CAO, 2023).

No caso dos (CGAs), esses benefícios se devem à capacidade de doar átomos de hidrogênio para reduzir os radicais livres e inibir as reações de oxidação. Depois de doar átomos de hidrogênio, os CGAs são oxidados a radicais fenoxil, que são rapidamente estabilizados por estabilização por ressonância. No entanto, os CGAs também podem exibir atividade pró-oxidante na presença de metais redox-ativos, como cobre (Cu) e ferro (Fe), que podem catalisar o ciclo redox de CGAs na presença de oxigênio e produzir ROS que podem danificar macromoléculas como DNA e lipídeos (CAO, 2023).

A extensão da atividade pró-oxidante do CGA depende de sua capacidade de redução de metal, comportamento de sequestro e capacidade de redução de oxigênio. Os radicais fenoxil gerados a partir de fenólicos contendo anel de catecol, como ácido cafeico e CGA, na presença de íons Cu, são radicais de vida relativamente curta, mas ainda podem ter um efeito pró-oxidante, como quebras na fita simples do DNA. Este efeito é relativamente mais fraco para o CGA em comparação com o ácido caféico, provavelmente devido à esterificação do CGA e à fração quínico-carboidrato. No entanto, metais redox-inativos, como alumínio e zinco, podem aumentar o efeito pró-oxidativo do CGA, estabilizando o radical fenoxil do CGA, levando à peroxidação lipídica. Essa potencial atividade pró-oxidante ocorre em condições que prolongam o tempo de vida do radical fenoxila (CAO, 2023).

Para entender melhor o mecanismo pelo qual os CGAs exercem propriedades farmacológicas após administração oral, vários estudos farmacocinéticos sobre CGAs foram realizados em humanos e ratos. No entanto, a biodisponibilidade e o metabolismo dos CGAs ainda são controversos. Alguns argumentam que a rápida distribuição de CGA em uma concentração baixa da ordem de 134 nmol/L em ratos normais e humanos após a administração oral de uma dieta contendo CGA sugere que o CGA é absorvido diretamente e em baixo nível na parte superior do trato digestivo e é rapidamente metabolizado. Essencialmente, a natureza hidrofílica do CGA dificulta a passagem pela barreira da membrana lipofílica, levando a uma baixa absorção e biodisponibilidade. O local de absorção pode ser o estômago e não o intestino delgado, uma vez que nenhum CGA é detectado na veia mesentérica em experimentos de perfusão intestinal com CGA,

mas CGA foi observado nas veias gástricas e aortas nos estômagos ligados de ratos após infusão gástrica de CGA (CAO, 2023).

O CGA intacto pode ser detectado no plasma ou na urina de ratos privados de alimentos ou humanos em jejum em 0-24h ou 0-2h, respectivamente, após a administração oral de soluções de CGA ou café coado, que é provavelmente associado a um esvaziamento gástrico muito rápido. O ácido cafeico (CA) também aparece no plasma e na urina 1,5h após o início de uma refeição suplementada com CGA. Enquanto isso, seus derivados, ácido ferúlico (AF) ou ácido isofelúrico (AIF) também são detectados na urina. Aceita-se que sejam derivados da hidrólise de CGAs na mucosa do intestino delgado devido à existência de traços de atividade esterase na mucosa do intestino delgado. Há evidências de que a sulfatação de CA e FA ocorre principalmente no fígado e/ou no intestino delgado (SAITOU, 2018) .

Em geral, a absorção e o metabolismo dos CGAs são relativamente baixos e respondem por aproximadamente um terço do consumo total de CGAs no trato gastrointestinal superior, conforme indicado pela descoberta de que a recuperação dos CGAs e seus metabólitos do fluido ileal de humanos com ileostomia foi de 71% e 67% após a ingestão de µmol e mmol. Os dois terços restantes dos CGAs atingem o cólon. O intenso metabolismo microbiano dos CGAs remanescentes tem sido relatado repetidamente. O CGA é hidrolisado pela esterase proveniente da microflora (*Escherichia coli, Bifidobacterium lactis e Lactobacillus gasseri*) para liberar CA e ácido quínico. Em seguida, uma série de metabólitos microbianos, incluindo ácido p-cumárico e derivados hidroxilados dos ácidos fenilpropiônico, benzóico e hipúrico, são produzidos, conforme mostrado na Figura 2. Foi relatado que os metabólitos microbianos compõem o CGA total consumido, o que destaca a importância da microbiota intestinal no metabolismo e nas propriedades biológicas do CGA (SAITOU, 2018).

Além disso, comparando os metabólitos na excreção urinária entre indivíduos saudáveis e voluntários com ileostomia, Tajik et.al comentam que descobriram que a hidrogenação de FA e CA e a conversão de ácido dihidrocafeico em ácido dihidro(iso) ferúlico ocorria no cólon. A grande variação interindividual no metabolismo do CGA pode resultar em parte de diversas composições microbianas, além de polimorfismos genéticos (SAITOU, 2018).

De fato, os efeitos prebióticos do CGA, incluindo a regulação negativa de patógenos (por exemplo, *Enterococcus*, *Wohlfahrtiimonas, Proteobacteria*) e a regulação positiva de micróbios benéficos (por exemplo, *Lachnobacterium, Bifidobacterium, Akkermansia, Lactobacillus*), têm sido repetidamente destacados in vitro e em estudos vivos. No entanto, um estudo mostrou que os metabólitos do CGA, e não o próprio CGA, promovem o crescimento de *Bifidobacterium*. É concebível que as mudanças seletivas induzidas por CGA no crescimento da microbiota intestinal modulam positivamente a produção de metabólitos bioativos, cuja ação pode ser parcialmente dependente de um mecanismo

de feedback positivo. A baixa biodisponibilidade do CGA reduz em grande parte o seu potencial clínico (ASGARY, 2018).

Uma alta abundância de ácido dimetoxicinâmico é eficientemente liberada e observada no plasma dentro de 30 minutos após a ingestão de café contendo níveis vestigiais de ácidos dimetoxicinamoilquínicos, o que mostra que o ácido dimetoxicinâmico é altamente Biodisponível. Da mesma forma, as lactonas CGA formadas durante a torrefação do café promovem dramaticamente a absorção de CQAs. Além disso, os CGAs em alimentos vegetais estão principalmente conectados à parede celular por meio da esterificação com celulose, lignina e proteínas, o que pode aumentar parcialmente a biodisponibilidade limitada dos CGAs (ASGARY, 2018). O processamento de alimentos leva à liberação desses CGAs ligados Portanto, concluímos que algumas modificações estruturais engenhosas dos CGAs podem contribuir para a elevação de sua biodisponibilidade e sustentar suas bioatividades necessárias. Além disso, os efeitos de uma série de sistemas de entrega, incluindo compostos de inclusão de ciclodextrina, nanopartículas, complexo fosfolipídico, lipossomas e formulação auto-microemulsionante, na absorção de CGA foram examinados e descobriu-se que reduzem seu metabolismo e sustentam sua eficácia (ASGARY, 2018).

6.4.2 Acido clorogenico e coração

O ácido clorogênico (CGA) é um composto fenólico natural encontrado em uma variedade de plantas, incluindo café, frutas e vegetais. Ganhou muita atenção nos últimos anos devido aos seus potenciais benefícios para a saúde, particularmente em relação à saúde do coração. Há evidências crescentes sugerindo que o CGA pode ter efeitos benéficos no sistema cardiovascular, incluindo a capacidade de baixar a pressão arterial, reduzir a inflamação e melhorar a função endotelial. Um dos efeitos mais bem estudados do CGA no coração é sua capacidade de baixar a pressão arterial (ABDULLAH, 2022)

A hipertensão arterial é um importante fator de risco para doenças cardíacas e derrames, e o CGA demonstra ter um efeito hipotensor significativo em estudos com animais e humanos. Acredita-se que esse efeito se deva à capacidade do CGA de relaxar os vasos sanguíneos, o que reduz a resistência ao fluxo sanguíneo e, portanto, reduz a pressão sanguínea. O CGA também pode ter um efeito protetor no coração, reduzindo a inflamação. Acredita-se que a inflamação crônica desempenhe um papel importante no desenvolvimento e progressão da doença cardiovascular, e o CGA demonstra ter propriedades anti-inflamatórias em vários estudos. Acredita-se que o CGA funcione inibindo a produção de citocinas inflamatórias e outros mediadores inflamatórios[18]. Outro mecanismo potencial pelo qual o CGA pode proteger o coração é melhorando a função endotelial (ABDULLAH, 2022).

O endotélio é o revestimento interno dos vasos sanguíneos e é responsável por regular o tônus vascular, o fluxo sanguíneo e prevenir a formação de coágulos sanguíneos.

A disfunção do endotélio é uma característica fundamental da doença cardiovascular, e estudos mostraram que o CGA pode melhorar a função endotelial em estudos com animais e humanos. Acredita-se que esse efeito se deva à capacidade do CGA de aumentar a produção de óxido nítrico, uma molécula sinalizadora chave que ajuda a regular o tônus vascular e o fluxo sanguíneo (ABDULLAH, 2022).

Além de seus efeitos potenciais sobre a pressão arterial, inflamação e função endotelial, o CGA também pode ter outros efeitos benéficos sobre o coração. Por exemplo, foi demonstrado que o CGA reduz o estresse oxidativo, que se acredita desempenhar um papel no desenvolvimento e progressão da doença cardiovascular. CGA também demonstra reduzir a formação de coágulos sanguíneos, que podem levar a ataques cardíacos e derrames (ASGARY, 2022).

No geral, há evidências crescentes que sugerem que o CGA pode trazer benefícios significativos para a saúde do coração. Embora sejam necessárias mais pesquisas para entender completamente os mecanismos pelos quais o CGA exerce seus efeitos no sistema cardiovascular, as evidências existentes são promissoras. Como o CGA é um composto natural encontrado em uma variedade de alimentos, pode ser uma maneira segura e eficaz de melhorar a saúde do coração. No entanto, como acontece com qualquer suplemento ou intervenção dietética, é importante consultar um profissional de saúde antes de começar a usar o CGA para fins de saúde cardíaca (ASGARY, 2022).

6.4.3 Acido clorogenico e inflamação

Hwang et. al investigaram os efeitos inibitórios do ácido clorogênico na inflamação induzida por LPS em células RAW 264.7 e na retina de camundongos, que descobrimos ser parcialmente devido à sua regulação de NF-kB e Ninj1. Os resultados mostraram que o ácido clorogênico reduziu a produção de NO pela regulação negativa da iNOS, suprimiu as citocinas pró-inflamatórias IL-1b, TNF-a e IL-6, bem como a quimiocina CXCL1 pela regulação negativa do NF-jB e inibiu o Ninj1, que é crucial para a infiltração de leucócitos[18]. Esses achados são consistentes com estudos anteriores que relataram os efeitos antiinflamatórios e antifibróticos do ácido clorogênico, inibindo a via de sinalização TLR4 na fibrose hepática induzida por tetracloreto de carbono e na inflamação dos queratinócitos induzida por LPS. Embora mais estudos sejam necessários para elucidar completamente o mecanismo de ação do ácido clorogênico na inflamação, nossa pesquisa atual fornece evidências importantes que apóiam o desenvolvimento do ácido clorogênico como um agente anti-inflamatório eficaz. O LPS, um componente da parede celular de bactérias Gram-negativas, desempenha um papel central no desenvolvimento do choque séptico (ASGARY, 2022).

Quando os macrófagos são expostos ao LPS, ele se liga ao Toll-like receptor 4 (TLR4) e ativa duas vias de sinalização que levam à ativação do NF-jB. A ativação do NF-

jB resulta na secreção de NO e citocinas pró-inflamatórias e na expressão de moléculas de adesão. Portanto, agentes que podem regular a ativação de NF-jB e moléculas de adesão têm o potencial de aliviar os sintomas relacionados à inflamação em pacientes. Especificamente, direcionar a ativação, adesão e homing de leucócitos é considerado uma abordagem terapêutica eficaz para o tratamento de doenças relacionadas à inflamação (ASGARY, 2022).

Ninj1 desempenha um papel crucial na vigilância imunológica, interação celular, diferenciação e tráfico de leucócitos. Além disso, está associado à esclerose múltipla e regula a migração de células mieloides. Li et. al comenta que o ácido clorogênico pode reduzir a expressão de Ninj1 e a capacidade de adesão célula-matriz em células RAW 264.7, sugerindo seu uso potencial como uma droga anti-inflamatória para regular o tráfego de leucócitos em doenças inflamatórias mediadas por leucócitos. Produtos naturais, como polifenóis, incluindo resveratrol, flavonoides e ácido clorogênico, demonstraram fornece vários benefícios à saúde (SAITOU, 2018).

Embora o ácido clorogênico seja conhecido por suas propriedades antienvelhecimento, anticâncer e anti-hipertensivo, seu efeito na prevenção de diabetes e alergia é controverso. Por exemplo, alguns estudos relataram que o ácido clorogênico reduz as respostas à insulina e a glicemia de jejum precoce, enquanto outros descobriram que ele aumenta a captação de glicose nas células musculares esqueléticas por meio da ativação da AMPK, tendo assim um efeito benéfico no diabetes mellitus tipo 2. Portanto, extensas pesquisas são necessárias para desenvolver o ácido clorogênico como agente terapêutico, considerando seus efeitos controversos em algumas doenças. O estudo demonstrou que o ácido clorogênico pode inibir a expressão de NO, citocinas pró-inflamatórias e a molécula de adesão Ninj1 regulada pela via NF-kB em células RAW 264.7 estimuladas por LPS. Assim, o ácido clorogênico mostra-se promissor como uma droga terapêutica potencial para o tratamento de doenças inflamatórias, como a sepse (SAITOU, 2018).

Lei Cao et.al utilizaram uma bomba de seringa de enrolamento do tamanho da palma da mão para obter a entrega sustentada de CHA para macrófagos estimulados por LPS durante duas horas[19]. Este modelo de entrega sustentada simulou o perfil farmacocinético in vivo de CHA após administração oral e exibiu uma inibição mais forte em vários marcadores inflamatórios induzidos por LPS, incluindo iNOS, TNF-α e IL-1β, em comparação com a entrega instantânea tradicional através de uma pipeta (CAO, 2023).

A maior eficácia anti-inflamatória da entrega sustentada pode envolver a via de sinalização p38 MAPK. O CHA inibiu significativamente o mRNA da iNOS e a expressão da proteína, que desempenha um papel crucial na inflamação ao catalisar a superprodução de óxido nítrico. O direcionamento da iNOS pode melhorar a eficácia das imunoterapias. O modelo de entrega sustentada com baixa dose de CHA exibiu inibição mais forte do iNOS mRNA e expressão de proteína em comparação com o modelo instantâneo regular,

mas não com alta dose de CHA. Isso sugere que o efeito inibitório do CHA na iNOS satura em uma determinada dose, o que é suportado por níveis de expressão de iNOS mRNA semelhantes observados entre as amostras não expostas ao LPS e aquelas tratadas com 400 μM de CHA de maneira instantânea (CAO, 2023).

A COX desempenha um papel na inflamação ao facilitar o metabolismo do ácido araquidônico e a produção de prostaglandinas. A COX-2, uma de suas três isoformas, é especificamente induzida por estímulos pró-inflamatórios como o LPS, tornando os inibidores de COX-2 potenciais terapias para doenças inflamatórias. Embora estudos anteriores tenham relatado efeitos inibitórios e não inibitórios de CHA na expressão da proteína COX-2 induzida por LPS, os resultados indicam que o CHA não teve efeito na expressão da proteína COX-2 em concentrações de até 400 μM. Curiosamente, certos tratamentos com CHA levaram a um aumento nos níveis de Cox-2 mRNA. Isso pode ser atribuído à capacidade do CHA de ativar a proteína quinase A (PKA) e a proteína de ligação ao elemento cAMP-responsive (CREB), que estão envolvidas na regulação da expressão do mRNA de Cox-2 em diferentes estágios. Além de p38 MAPK e NF-κB, a ativação da via PKA tem como alvo o CREB, que é outro fator de transcrição significativo para o gene Cox-2. Pesquisas anteriores demonstraram que o CHA ativa PKA e CREB tanto in vitro quanto in vivo. Embora o CHA iniba a ativação de p38 e NF-κB, ele pode aumentar a transcrição de Cox-2 por meio da via de sinalização PKA/CREB (CAO, 2023).

As citocinas são pequenas proteínas que regulam e influenciam a resposta imune e são produzidas por quase todas as células. Citocinas pró-inflamatórias, como TNF-α e IL-1β, são comumente utilizadas como biomarcadores para indicar o progresso da inflamação. O TNF-α é a principal citocina que inicia a resposta inflamatória induzindo a expressão de outras citocinas, regulando positivamente a expressão de moléculas de adesão e regulando o metabolismo do ácido araquidônico. Descobriu-se que o CHA suprime tanto a expressão de mRNA quanto a liberação de TNF-α e IL-1β em micróglias e macrófagos primários estimulados por LPS. No entanto, o efeito inibitório na expressão do mRNA de TNF-α e Il-1b foi significativo apenas quando altas doses de CHA foram administradas de forma sustentada (CAO, 2023).

Uma diferença notável é que no momento do tratamento com CHA, pois o CHA foi entregue ao meio de cultura imediatamente após a exposição ao LPS para ilustrar o efeito do CHA administrado usando diferentes modelos de entrega. Isso pode ter afetado os efeitos regulatórios do CHA na resposta inflamatória. Em relação à liberação de TNF-α, observou-se efeito inibitório apenas quando utilizada alta dose de CHA e modelo de entrega sustentada. Em contraste, a secreção de IL-1β mostrou um padrão diferente. Ambas as doses baixas de CHA administradas por meio do modelo de entrega sustentada e altas doses de CHA administradas usando ambos os modelos inibiram a liberação de IL-1β no meio condicionado, sem diferenças significativas observadas entre os diferentes

tratamentos. Isso sugere que o CHA modula a secreção de IL-1β via regulação transcricional e pós-transcricional (CAO, 2023).

A heme oxigenase 1 (HMOX1) decompõe grupos heme em várias proteínas, incluindo hemoglobina, mioglobina e citocromo p450. Sua expressão é induzida pelo estresse oxidativo, citocinas e outros mediadores durante a inflamação. Estudos anteriores relataram que tanto LPS quanto CHA podem induzir a expressão de HMOX1. Neste estudo, observamos que os tratamentos com CHA tiveram um efeito significativo na expressão do mRNA de Hmox1, mas não em outros genes antioxidantes, indicando a regulação de Hmox1 por vias anti-inflamatórias. Outros experimentos, como a medição do estado oxidativo intracelular, são necessários para entender completamente o impacto de diferentes métodos de entrega na eficácia antioxidante (CAO, 2023).

Lei Cao et. al ainda comenta o efeito regulador do CHA nas vias MAPK e NF-kB em macrófagos tratados com LPS. Esse estudo mostrou que a entrega sustentada de CHA teve um efeito inibitório maior na fosforilação de p38 induzida por LPS do que doses mais altas de CHA. No entanto, nem uma dose alta de CHA nem a entrega sustentada afetaram a translocação nuclear de NF-κB. Esses resultados sugerem que a fosforilação de p38 é mais sensível ao tratamento com CHA do que a translocação nuclear de NF-κB. O efeito anti-inflamatório do CHA foi relatado como dependente da dose, com doses mais altas mostrando um efeito maior (LEI, 2017)

Isso pode ser devido à maior absorção de CHA pelos macrófagos em doses mais altas[19]. Embora a entrega sustentada e instantânea de baixa dose de CHA tenha resultado em concentrações semelhantes de CHA duas horas após o início da entrega, a entrega lenta pode aumentar a biodisponibilidade geral do CHA. Isso é apoiado pela descoberta de que uma liberação lenta de apigenina e curcumina encapsulada mostrou um efeito anti-inflamatório mais forte do que a liberação instantânea de apigenina e curcumina livres. No entanto, o mecanismo pelo qual a liberação sustentada aumenta o efeito anti-inflamatório de compostos bioativos requer uma investigação mais aprofundada (LEI, 2017).

Notavelmente, a entrega sustentada de uma alta dose de CHA levou a uma maior concentração de CHA no meio condicionado duas horas após o início da entrega em comparação com o modelo de entrega instantânea, o que pode contribuir para sua atividade anti-inflamatória mais forte. A menor concentração de CHA observada com entrega instantânea pode ser devido à degradação mais rápida de CHA no meio de cultura ou maior absorção nas células nas primeiras duas horas. No entanto, um aumento sustentado na concentração de CHA no meio de cultura ao longo de duas horas exibiu um efeito anti-inflamatório global mais forte (LEI, 2017).

Em humanos, a concentração plasmática máxima de CHA é geralmente observada em torno de 2 horas após a administração oral, enquanto um tempo muito anterior à concentração plasmática máxima é normalmente observado em roedores. Para simular

a farmacocinética in vivo em roedores, um intervalo de tempo diferente precisa ser usado. Existem limitações para essa abordagem, incluindo o uso de concentrações significativamente maiores do que as encontradas no plasma humano após o consumo de alimentos ricos em CHA. Outra limitação é a simplificação da farmacocinética in vivo, pois a absorção linear simulada neste estudo não reflete exatamente como a concentração plasmática de CHA aumenta após a administração oral. Além disso, a concentração de CHA Biodisponível não é necessariamente proporcional à dosagem oral, o que significa que diferenças em altas e baixas doses podem não ser observadas in vivo (LEI, 2017).

6.4.4 Acido clorogenico e cérebro

A função cognitiva é um aspecto vital de nossas vidas diárias, abrangendo uma ampla gama de funções cerebrais, como memória, atenção, linguagem e função executiva. No entanto, à medida que envelhecemos, o declínio cognitivo ameaça nossa independência e qualidade de vida. Estudos têm mostrado que a função cognitiva diminui gradualmente a partir do final dos 20 anos, e esse declínio é acelerado por doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer (DA). Portanto, a intervenção precoce para manter a função cognitiva normal é essencial para o envelhecimento bem-sucedido (LEI, 2017).

Vários fatores do estilo de vida, incluindo a dieta, influenciam significativamente a progressão do declínio cognitivo, conforme revelado por estudos epidemiológicos. Por exemplo, a adesão a longo prazo à dieta mediterrânea tem sido associada a uma melhor função cognitiva em adultos mais velho. Os polifenóis ganharam atenção considerável por seu potencial na preservação da função cognitiva e na prevenção de distúrbios neurodegenerativos (Figura 6). Os biomarcadores da ingestão total de polifenóis na dieta, como os polifenóis urinários totais, foram considerados indicativos de um menor risco de declínio cognitivo em um estudo de acompanhamento de 3 anos (LEI, 2017).

Além disso, o consumo de alimentos ricos em flavonoides, como chocolate, vinho e chá, tem sido associado a um melhor desempenho em testes cognitivos em idosos. O consumo regular de café tem sido associado a um risco reduzido de tais condições, acreditando-se que os CGAs sejam os principais contribuintes. Os efeitos neuroprotetores dos CGAs e seus metabólitos foram demonstrados contra o estresse oxidativo e são conhecidos por promover a diferenciação neuronal (LEI, 2017).

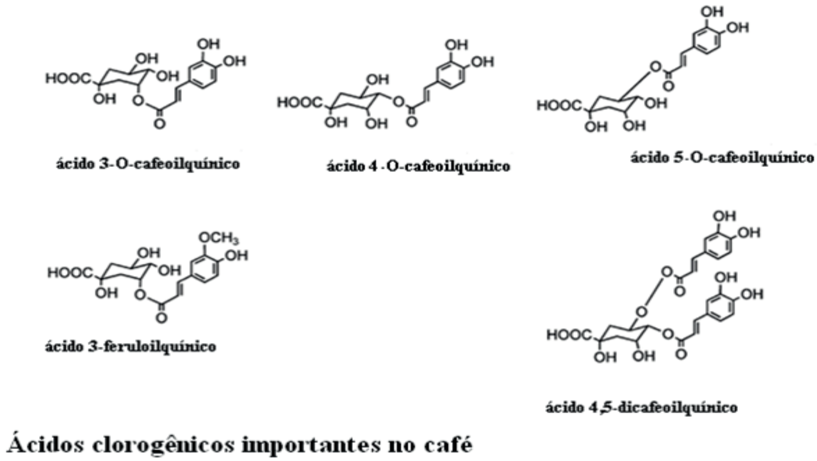


Figura 6. Ácidos Clorogênicos.
Fonte: https://qnint.sbq.org.br/qni/popup_visualizarMolecula.php?id=ym3ATeaK0yBB5T-cXzLrAxfHbW6SqaiOx9hi4WFxvpwqqEupASE_aa9pC4LCD8qAVaOP0q0Thr1wYHkT4g06aw==

Apesar de numerosos estudos destacando os efeitos positivos dos CGAs na função cerebral, poucos ensaios clínicos em humanos foram conduzidos até o momento. Saitou et.al comentam que num estudo preliminar aberto feito por eles, para explorar os benefícios potenciais dos CGAs na melhora da função cognitiva em adultos mais velhos, após seis meses de ingestão de CGA, os participantes apresentaram melhores pontuações nas baterias de testes cognitivos, sugerindo um efeito de aprimoramento cognitivo dos CGAs[20]. Para demonstrar ainda mais o potencial benéfico dos CGAs, realizamos um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo com participantes saudáveis (SAITOU, 2018). Até onde se sabe, este é o primeiro estudo a usar um design randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para investigar os efeitos cognitivos de 16 semanas de ingestão de CGA em humanos (Tabela 1). Os resultados da comparação entre os grupos CGA e placebo sugerem os potenciais efeitos benéficos dos CGAs em certas funções cognitivas. Os efeitos da prática foram observados na maioria das pontuações durante as avaliações cognitivas usando *Cognitrax*, particularmente entre as pontuações de 0 semanas e 8 semanas. Para eliminar a influência desses efeitos, a análise estatística foi realizada usando dois pontos de tempo (8-16 semanas) com pontuações basais como covariáveis (SAITOU, 2018).

	PLACEBO	CGA
N° PARTICIPANTES	18	20
IDADE	58,5 ± 6,3	59,3 ± 5,0

Tabela 1. Dados dos participantes e divisão do estudo.

O foco principal do estudo foram as pontuações do domínio cognitivo, e a velocidade psicomotora foi significativamente melhorada no grupo CGA em comparação com o grupo placebo, assim como a velocidade motora. A pontuação do domínio *Cognitrax* para velocidade psicomotora avalia “quão bem um sujeito percebe, atende, responde a informações perceptivas visuais complexas e executa a velocidade motora e a coordenação motora fina”. As pontuações para a velocidade psicomotora são derivadas de dois testes: o FTT, que é frequentemente usado para detectar o declínio cognitivo, e o SDC, um teste que avalia a atenção e a velocidade de processamento de informações. Os escores FTT do grupo CGA foram significativamente melhores do que os do grupo placebo. Por outro lado, o grupo CGA mostrou uma tendência a menos erros no SDC, o que pode refletir um melhor processamento de informações necessárias para um melhor desempenho psicomotor (SAITOU, 2018).

Há ampla evidência indicando que a desaceleração da velocidade psicomotora é uma consequência comum do envelhecimento normal e está correlacionada com declínios em outras funções cognitivas, como a fluência verbal. Além disso, esse declínio é um fator de risco para quedas em idosos. Portanto, preservar a velocidade psicomotora é crucial para os idosos, e os CGAs podem ser úteis nessa empreitada, como demonstrou no estudo (SAITOU, 2018).

Esse estudo descobriu que a ingestão de CGAs por 16 semanas levou a melhorias significativas na função executiva e na velocidade psicomotora em comparação ao grupo placebo[20]. A pontuação do domínio para flexibilidade cognitiva também foi maior no grupo CGA, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa. O SAT foi usado para calcular os escores de função executiva, flexibilidade cognitiva e controle de atenção. As pontuações aumentadas no grupo CGA sugerem que a ingestão de CGAs pode aumentar a eficiência de um indivíduo na execução de tarefas complexas, aprimorando tanto a atividade motora quanto as funções cognitivas, como o controle da atenção. Esses resultados são consistentes com o estudo piloto anterior, no qual a ingestão de CGA por seis meses levou a uma melhora da função cognitiva, particularmente no córtex pré-frontal (SAITOU, 2018).

A ingestão de CGAs resultou em concentrações séricas aumentadas de TTR e ApoA1, que estão associadas à neuroproteção e à função cognitiva. O potencial dessas proteínas como biomarcadores sanguíneos para declínio cognitivo em estágio inicial foi demonstrado em estudos anteriores. Os efeitos de melhora cognitiva dos CGAs podem exigir uma duração mais longa de ingestão, conforme evidenciado pela falta de benefícios significativos em um estudo anterior com uma única ingestão de CGAs. Os mecanismos subjacentes dos efeitos de melhoria cognitiva dos CGAs permanecem obscuros, mas suas propriedades, como neuroproteção e estimulação da neurogênese, podem desempenhar um papel fundamental. Além disso, os CGAs podem neutralizar os fatores de risco para o declínio cognitivo, como hipertensão e obesidade, e melhorar a qualidade do sono,

essencial para manter a função cognitiva. A ingestão diária de CGAs pode prevenir distúrbios cognitivos por meio de ação neuroprotetora direta e indiretamente por melhorar a síndrome metabólica e a qualidade do sono (SAITOU, 2018).

Neste estudo, Saitou et.al comentam que investigaram os efeitos da ingestão de CGAS por 16 semanas nas funções cognitivas em indivíduos de meia-idade e idosos usando uma bateria de testes cognitivos. Os resultados mostraram que os CGAS melhoraram algumas funções cognitivas, como atenção e velocidade motora, o que pode levar ao desempenho eficiente de tarefas complexas (SAITOU, 2018).

Além disso, as concentrações sanguíneas de TTR e apoa1, proteínas que são marcadores de estágio inicial de declínio cognitivo, aumentaram após o tratamento com CGA, indicando melhora da função cognitiva. No entanto, houve algumas limitações no estudo. Em primeiro lugar, foram observados efeitos práticos em alguns testes, o que pode diminuir as diferenças entre os grupos experimental e controle. Em segundo lugar, o período de estudo pode ter sido muito curto para observar os efeitos de melhoria cognitiva dos cgas em detalhes. Além disso, o número de participantes foi limitado e mais estudos com um número maior de participantes e escalas de tempo mais longas são necessários para confirmar os benefícios a longo prazo dos cgas na função cognitiva, reduzindo os efeitos da prática (SAITOU, 2018).

A CGA vem ganhando atenção nos últimos anos devido aos seus potenciais benefícios para a saúde do cérebro e função cognitiva. Ele tem propriedades neuroprotetoras e pode estimular a neurogênese, a formação de novos neurônios no cérebro. Esses efeitos podem ser atribuídos às propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias do CGA, que podem proteger os neurônios dos danos causados pelo estresse oxidativo e pela inflamação. Além disso, descobriu-se que o CGA melhora a função cognitiva em estudos com animais e humanos (SAITOU, 2018).

A suplementação de CGA melhorou o aprendizado espacial e a memória em camundongos, enquanto em estudos humanos, a ingestão de CGA foi associada a melhorias na atenção, velocidade motora e função executiva. Além de seus efeitos diretos na função cerebral, o CGA também pode melhorar indiretamente a saúde cognitiva, reduzindo os fatores de risco para o declínio cognitivo, como hipertensão e obesidade. Foi demonstrado que o CGA tem efeitos anti-hipertensivos e antiobesidade, o que pode reduzir o risco de comprometimento cognitivo e doença de Alzheimer (SAITOU, 2018).

Além disso, estudos recentes sugeriram que o CGA pode melhorar a qualidade do sono, reduzindo a latência do sono, a quantidade de tempo necessária para adormecer. Como o sono é essencial para a função cognitiva e a eliminação de resíduos metabólicos do cérebro, o CGA pode trazer benefícios adicionais para a saúde do cérebro por meio de seus efeitos na qualidade do sono. Apesar dessas descobertas promissoras, são necessárias mais pesquisas para entender completamente os mecanismos subjacentes aos benefícios cognitivos do CGA e determinar as dosagens ideais e as durações do tratamento (SAITOU, 2018).

Além disso, embora o CGA seja geralmente considerado seguro e bem tolerado, alguns indivíduos podem apresentar efeitos adversos, como desconforto gastrointestinal ou reações alérgicas. Ele é um composto natural promissor que pode trazer benefícios para a saúde cerebral e a função cognitiva. Seus efeitos neuroprotetores e de aprimoramento cognitivo, bem como seu potencial para reduzir os fatores de risco para o declínio cognitivo, tornam o CGA um alvo atraente para pesquisas futuras sobre a saúde do cérebro e a prevenção de doenças (SAITOU, 2018).

7. DISCUSSÃO

De acordo com S Asgary et.al (2022), o sabugueiro demonstrou propriedades antivirais por meio da regulação de citocinas pró-inflamatórias e demonstrou eficácia contra vários vírus em estudos *in vitro* e *in vivo*[21]. Embora os componentes do ácido fenólico do sabugueiro tenham demonstrado efeitos antivirais contra o HCoV NL63 in vitro. Verificou-se que o sabugueiro reduz a duração dos sintomas da gripe em estudos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo, e um estudo controlado randomizado sugere que pode reduzir a duração e a gravidade dos sintomas do resfriado em uma média de 1,5 dias[21]. Acredita-se que a atividade antiviral do sabugueiro envolva o aumento da produção de citocinas durante os estágios iniciais de ligação e replicação viral, o que ajuda a matar o vírus e impedir a replicação. No entanto, não está claro se o sabugueiro é apropriado para uso durante o estágio de tempestade de citocinas da infecção viral[21]. Outras plantas medicinais, como a *Echinacea*, podem iniciar de forma semelhante a resposta de citocinas durante a infecção inicial e regular negativamente as tempestades de citocinas mais tarde na progressão.

S Asgary et.al também comentam que em uma revisão sistemática recente que usou ensaios controlados randomizados para avaliar os efeitos do sabugueiro na prevenção ou tratamento de infecções respiratórias virais descobriu que o sabugueiro pode ser seguro para o tratamento de tais doenças, com base em três estudos *ex vivo* que examinaram a tempestade de citocinas e outros resultados. No entanto, são necessárias mais pesquisas para determinar a segurança e a eficácia do tratamento com sabugueiro, especialmente em relação às tempestades de citocinas, e estudos que dependem de estudos *ex vivo* limitados são insuficientes.

Wieland et.al observaram que o sabugueiro pode não diminuir a probabilidade de pegar um resfriado comum, com base em evidências de um grande estudo de adultos saudáveis. No entanto, eles sugerem que tomar sabugueiro durante um resfriado pode resultar em uma doença mais curta e menos grave em comparação com um placebo. A certeza desses efeitos é incerta devido a informações insuficientes[11]. Eles afirmam que em três estudos examinaram o efeito do sabugueiro versus placebo nos sintomas da gripe, e é possível que o sabugueiro resulte em uma doença mais curta e menos grave do que o placebo (WIELAND, 2021).

No entanto, as estimativas de recuperação mais rápida são altamente incertas devido ao pequeno tamanho das amostras e problemas de condução nos estudos. Embora nenhum evento adverso grave tenha sido relatado, os tipos e taxas de eventos adversos menores são altamente incertos devido à atenção limitada dada a eles. Eles também estavam cientes de dois estudos recentemente concluídos testando o *Sambucol*® para sintomas de resfriado ou gripe e incorporarão os resultados em uma atualização futura da revisão[11]. Um estudo comparando um produto fitoterápico misto incorporando sabugueiro (*Echinaforce® Hotdrink*) com oseltamivir sugere uma taxa de recuperação mais alta com oseltamivir um dia após o início do tratamento, mas pouca ou nenhuma diferença entre os tratamentos nas taxas de recuperação em cinco e dez dias. A preparação à base de plantas pode ter um risco menor de complicações ou eventos adversos em comparação com o oseltamivir, tornando-se uma opção de tratamento viável (WIELAND, 2021).

Os autores estão cientes de estudos em andamento comparando produtos mistos de sabugueiro com um placebo para controlar os sintomas, esclarecendo o papel potencial desses produtos nas doenças respiratórias[11]. No geral, são necessárias mais pesquisas para determinar se o sabugueiro, em várias formas e doses, é eficaz na prevenção ou melhora de doenças respiratórias, incluindo não apenas resfriados e gripes, mas também doenças resultantes de novos coronavírus, em pessoas de diferentes idades e com diferentes condições de saúde (WIELAND, 2021).

De acordo com Wieland et. al , não há evidências que sugiram que o sabugueiro tenha impacto nos resultados clinicamente relevantes relacionados à inflamação. No entanto, eles encontraram três estudos que analisaram os efeitos *ex vivo* do sabugueiro em adultos saudáveis[11]. Embora houvesse algumas reduções estatisticamente observadas nas citocinas, a evidência era pobre em estudos com prevenção de longo prazo, sugerindo que esse efeito pode diminuir ao longo do tempo com dosagem recorrente. O sabugueiro foi considerado tão eficaz ou menos eficaz que o diclofenaco na redução da IL-1 ao longo do tempo (WIELAND, 2021).

Com base em evidências *ex vivo*, atualmente parece não haver motivo para preocupação com os produtos de sabugueiro e o risco de superestimulação do sistema imunológico[11]. Eles estão cientes de uma revisão sistemática anterior do sabugueiro para doenças respiratórias virais, que analisou apenas o tratamento de doenças respiratórias[11]. Sua avaliação dos efeitos do sabugueiro no tratamento de doenças respiratórias virais não entra em conflito com as descobertas da revisão anterior, pois também observaram benefícios. No entanto, eles acreditam que sua revisão fornece uma avaliação mais precisa da qualidade dos estudos disponíveis e da certeza dos resultados (WIELAND, 2021).

Eles advertem contra o uso de listas de verificação de qualidade para avaliar o risco de viés, pois podem não refletir o verdadeiro risco. Em vez disso, eles usaram a ferramenta Cochrane Risk of Bias e identificaram problemas com a condução de cada um dos estudos, o que levantou algumas preocupações[11]. Eles incorporaram essa avaliação de risco de

viés, juntamente com a imprecisão devido ao número muito pequeno de participantes do estudo, em julgamentos de certeza baixa ou muito baixa para todas as suposições dos efeitos do sabugueiro versus placebo no tratamento de doenças respiratória (WIELAND, 2021).

Para determinar o significado clínico do efeito do sabugueiro na inflamação e na tempestade de citocinas, estudos futuros devem inscrever pacientes com condições inflamatórias associadas e avaliar os resultados clínicos relacionados à inflamação, além dos níveis de citocinas. Eles esperam que as informações de estudos futuros possam fornecer mais evidências esperadas (WIELAND, 2021).

Omer et al. sugerem que achados conflitantes sobre o impacto dos extratos de sabugueiro podem ser devido à contaminação desconhecida de LPS em preparações usadas para experimentos in vitro e *ex vivo*, o que pode afetar os resultados[22]. No entanto, isso não é relevante em estudos com humanos ou animais, pois eles possuem diferentes sistemas de proteção. Além disso, variações na composição do extrato de sabugueiro, incluindo diferentes sistemas de enriquecimento ou preparações com diferentes espécies vegetais, podem prejudicar a comparabilidade entre os estudos (OMER, 2022).

As configurações de teste ex vivo usadas neste estudo comentado são amplamente aceitas e métodos de rotina para triagem de compostos quanto aos seus efeitos em indivíduos. Eles comentam que, um indivíduo atípico foi excluído da avaliação de dados para alguns parâmetros, mas os experimentos demonstraram o efeito imunomodulador e o potencial do extrato de sabugueiro na maioria dos indivíduos. Além de examinar os efeitos negativos sobre as citocinas, este estudo também avaliou a eficácia antiviral do extrato de sabugueiro contra o vírus VAM, um substituto para vírus envelopados como Coronaviridae e Orthomyxoviridae. Foi descoberto que os constituintes do sabugueiro reduziram a carga viral e diminuíram moderadamente a infecciosidade viral nas células-alvo (OMER, 2022).

De acordo com Omer et.al, os resultados do estudo sugerem que o extrato enriquecido com antocianina de *Sambucus nigra L.* (eldosamb®) atua como um imunomodulador em vez de um imunoestimulante direto. Isso é obtido pela ativação de células imunes em um ambiente pró-inflamatório, conforme demonstrado por ensaios de reforço de citocinas *ex vivo*. O extrato de sabugueiro aumentou significativamente a secreção de TNF-α pelos monócitos e IFN-γ pelas células Th1, que são citocinas pró-inflamatórias. O TNF-α está frequentemente envolvido na inflamação crônica e indica ativação de macrófagos. O IFN-γ é um marcador de inflamação baseado em linfócitos que pode ativar macrófagos e aumentar TNF-α e IL-1. Também foi descoberto que o extrato de sabugueiro aumentou a secreção de IL-4 e IL-10, que são citocinas associadas às células Th2. A IL-4 estimula as células B a detectar esquemas e conecta o sistema imune inato com o adaptativo, enquanto a IL-10 controla processos inflamatórios excessivos e atenua possíveis crises de citocinas após uma infecção (OMER, 2022).

O estudo sugere que o extrato de sabugueiro não induz uma tempestade de citocinas, o que aumenta seu perfil de segurança. No entanto, o consumo de outras partes da planta ou o processamento do sabugueiro verde podem conter fontes possivelmente nocivas, que podem ser superadas com o uso de frutos maduros isentos de caules e panículas. O estudo demonstra que o extrato de sabugueiro muda a resposta imune para uma resposta de células T-Helper ingeridas por Th2, conforme evidenciado por uma proporção reduzida de IFN-γ/IL-10. O equilíbrio Th1/Th2 é crítico para a regulação imune após a infecção e direciona o hospedeiro para combater o patógeno. O extrato de sabugueiro tem efeitos antiinflamatórios, induzindo a regulação negativa da expressão do gene TNF-α em macrófagos e a expressão da citocina pró-inflamatória IL-6. Outros autores observaram esses efeitos, incluindo a redução dependente da dose de IL-6 induzida por UVB e TNF-α induzida por LPS e IL-6 por tratamento de macrófagos com extrato de sabugueiro (OMER, 2022).

O estudo sugere que o extrato de sabugueiro não induz uma tempestade de citocinas, o que aumenta seu perfil de segurança. No entanto, o consumo de outras partes da planta ou o processamento do sabugueiro verde podem conter fontes possivelmente nocivas, que podem ser superadas com o uso de frutos maduros isentos de caules e panículas (OMER, 2022).

O estudo demonstra que o extrato de sabugueiro muda a resposta imune para uma resposta de células T-Helper ingeridas por Th2, conforme evidenciado por uma proporção reduzida de IFN-γ/IL-10. O equilíbrio Th1/Th2 é crítico para a regulação imune após a infecção e direciona o hospedeiro para combater o patógeno. O extrato de sabugueiro tem efeitos antiinflamatórios, induzindo a regulação negativa da expressão do gene TNF-α em macrófagos e a expressão da citocina pró-inflamatória IL-6. Outros autores observaram esses efeitos, incluindo a redução dependente da dose de IL-6 induzida por UVB e TNF-α induzida por LPS e IL-6 por tratamento de macrófagos com extrato de sabugueiro (OMER, 2022).

Sambucus nigra, comumente conhecido como sabugueiro, tem um rico histórico de uso tradicional para controlar gripes e resfriados e apoiar a função imunológica. No entanto, pesquisas científicas recentes revelaram um espectro mais amplo de benefícios à saúde associados ao consumo de Sambucus nigra. Este texto acadêmico visa responder à questão de saber se o Sambucus nigra só traz benefícios para gripes e resfriados ou se oferece vantagens adicionais. Ao explorar seus diversos compostos bioativos e seus efeitos potenciais na saúde cardiovascular, capacidade antioxidante, propriedades anti-inflamatórias e modulação imunológica, podemos obter uma visão do tesouro medicinal multifacetado que o Sambucus nigra realmente representa (OMER, 2022).

A presença de antocianinas no sabugueiro tem sido associada a melhorias na função endotelial e vasodilatação, apoiando o fluxo sanguíneo saudável e a regulação da pressão arterial (López-García et al., 2019). Além disso, as propriedades antioxidantes

do sabugueiro podem neutralizar o estresse oxidativo e reduzir o risco de aterosclerose, desempenhando assim um papel na promoção da integridade cardiovascular (Lei et al., 2017). Essas descobertas enfatizam as implicações mais amplas do Sambucus nigra no apoio à saúde do coração além de seu uso tradicional (OMER, 2022).

A capacidade antioxidante do Sambucus nigra vai além de sua contribuição para o controle de gripes e resfriados. O sabugueiro é rico em flavonoides e antocianinas, que demonstraram potentes propriedades de eliminação de radicais livres (GONZÁLEZ-MOLINA et al., 2019). Esses antioxidantes protegem as células do dano oxidativo causado por espécies reativas de oxigênio (ROS) e contribuem para a defesa celular geral contra o estresse oxidativo. Os amplos efeitos antioxidantes do Sambucus nigra sugerem seu potencial significado na redução do risco de doenças crônicas associadas ao dano oxidativo (GONZÁLEZ-MOLINA, 2019).

Sambucus nigra apresenta efeitos anti-inflamatórios atribuídos aos seus diversos compostos bioativos. A quercetina e o kaempferol, encontrados no sabugueiro, demonstraram a capacidade de modular as respostas inflamatórias e suprimir as citocinas pró-inflamatórias (XU et al., 2017). Esse potencial anti-inflamatório vai além do alívio de gripes e resfriados, oferecendo a possibilidade de controlar outras condições inflamatórias, como inflamações da pele, desconforto gastrointestinal e doenças respiratórias (XU, 2017).

Embora tradicionalmente conhecido por suas propriedades imunoestimulantes, a modulação imunológica do Sambucus nigra não se limita ao controle de gripes e resfriados. A presença de compostos bioativos no sabugueiro mostrou potencial na regulação do sistema imunológico, apoiando o aprimoramento imunológico e o equilíbrio imunológico. Essa ação dupla sugere o uso potencial do Sambucus nigra não apenas no reforço das defesas imunológicas durante infecções, mas também no suporte à regulação imunológica e na redução da inflamação em condições relacionadas ao sistema imunológico (XU, 2017).

Fica evidente que o *Sambucus nigra*, além de seus renomados benefícios para gripes e resfriados, oferece uma infinidade de vantagens adicionais. Os diversos compostos bioativos presentes no sabugueiro contribuem para seus efeitos potenciais na saúde cardiovascular, capacidade antioxidante, propriedades anti-inflamatórias e modulação imunológica. Compreender o tesouro medicinal multifacetado de Sambucus nigra abre novas possibilidades para estratégias de saúde preventivas e complementares. A pesquisa contínua sobre os mecanismos específicos de seus compostos bioativos elucidará ainda mais toda a gama de benefícios que o Sambucus nigra traz, posicionando-o como um recurso botânico valioso na promoção da saúde e bem-estar geral (XU, 2017)..

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências científicas disponíveis sugerem que *Sambucus nigra*, ou sabugueiro, tem potencial para uso clínico na redução da gravidade e duração da gripe e do resfriado comum e pode oferecer benefícios imunológicos, anti-inflamatórios e antioxidantes. No entanto, a base de evidências atual é limitada em tamanho e qualidade, e deve-se ter

cuidado ao consumir suplementos de sabugueiro. Os profissionais de saúde devem ser consultados para evitar quaisquer efeitos adversos. Embora o sabugueiro seja um remédio natural promissor, seu uso clínico deve ser baseado em pesquisas científicas de alta qualidade e aconselhamento médico profissional. Mais pesquisas são necessárias para entender completamente os efeitos e riscos potenciais associados ao sabugueiro, mas pode oferecer uma abordagem natural para controlar os sintomas de gripes e resfriados e reduzir o risco de doenças crônicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abdullah Khalid Omer, Sonia Khorshidi, Negar Mortazavi, Heshu Sulaiman Rahman. (2022). A Review on the Antiviral Activity of Functional Foods Against COVID-19 and Viral Respiratory Tract Infections. **International Journal of General Medicine** 15, pages 4817-4835.

Abdullah Khalid Omer, Sonia Khorshidi, Negar Mortazavi, Heshu Sulaiman Rahman. (2022). A Review on the Antiviral Activity of Functional Foods Against COVID-19 and Viral Respiratory Tract Infections. **International Journal of General Medicine 15**, pages 4817-4835.

Asgary S, Pouramini A. The pros and cons of using elderberry (Sambucus nigra) for prevention and treatment of COVID 19. **Adv Biomed Res** 2022;11:96.

Cao, L.; Han, W.; Lee, S.G.; Shin, J.H. Anti-Inflammatory Activity of Chlorogenic Acid on Macrophages: A Simplified Simulation of Pharmacokinetics Following Ingestion Using a Windup Syringe Pump. **Appl. Sci.** 2023, 13, 627. https://doi.org/10.3390/app13010627.

Cao, L.; Han, W.; Lee, S.G.; Shin, J.H. Anti-Inflammatory Activity of Chlorogenic Acid on Macrophages: A Simplified Simulation of Pharmacokinetics Following Ingestion Using a Windup Syringe Pump. **Appl. Sci**. 2023, 13, 627. https://doi.org/10.3390/app13010627.

Dávalos, A., Fernández-Hernando, C., Cerrato, F., Martínez-Botas, J., Gómez-Coronado, D., Gómez-Cordovés, C., & Lasunción, M. A. (2018). Red Grape Juice Polyphenols Alter Cholesterol Homeostasis and Increase LDL-Cholesterol Fecal Excretion in Healthy Volunteers. **Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases**, 18(9), 650–656

Ferrini, K., Ghelfi, F., & Mannino, S. (2020). Risk and Benefit Balance of Chlorogenic Acid-enriched Foods. **Current Opinion in Food Science**, 32, 80–89.

Ganeshan, J., Skarke, C., Stuart, J. M., Werth, V. P., Gonsalves, G. S., & Polack, F. P. (2017). Oral Treatment with the Anti-Malarial Agent Chloroquine Enhances Cardiac Stress Response in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Randomized Clinical Trial. **Arthritis & Rheumatology**, 69(1), 1753–1761.

Glatthaar-Saalmüller, B., Fallier-Becker, P., & Sacher, F. (2015). Antiviral Activity of an Extract Derived from Roots of Eleutherococcus senticosus. **Antiviral Research**, 23(4), 417–426.

Harnett, J.; Oakes, K.; Care, J.; Leach, M.; Brown, D.; Cramer, H.; Pinder, T.A.; Steel, A.; Anheyer, D. The effects of Sambucus nigra berry on acute respiratory viral infections: A rapid review of clinical studies. **Adv. Integr. Med**. 2020, 7, 240–246.

Hwang SJ, Kim YW, Park Y, Lee HJ, Kim KW. Anti-inflammatory effects of chlorogenic acid in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 cells. **Inflamm Res**. 2014 Jan;63(1):81-90. doi: 10.1007/s00011-013-0674-4. Epub 2013 Oct 15. PMID: 24127072.

Lei, Q., Wang, H., Xia, T., & Xie, Y. (2017). Chlorogenic Acid Alleviates Autophagy and Correlates with Up-regulation of Dopamine in the Substantia Nigra of Parkinson's Disease Mice. **European Journal of Pharmacology**, 802, 58–63.

Li L, Su C, Chen X, Wang Q, Jiao W, Luo H, Tang J, Wang W, Li S, Guo S. Chlorogenic Acids in Cardiovascular Disease: A Review of Dietary Consumption, Pharmacology, and Pharmacokinetics. **J Agric Food Chem**. 2020 Jun 17;68(24):6464-6484. doi: 10.1021/acs.jafc.0c01554. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32441927.

Mahboubi, M. Sambucus nigra (black elder) as alternative treatment for cold and flu. **Adv tradit med (ADTM)** 21, 405–414 (2021). https://doi.org/10.1007/s13596-020-00469-z.

Mikulic-Petkovsek, M.; Ivancic, A.; Schmitzer, V.; Veberic, R.; Stampar, F. Comparison of major taste compounds and antioxidative properties of fruits and flowers of different Sambucus species and interspecific hybrids. **Food Chem**. 2016, 200, 134–140.

Młynarczyk, K., Walkowiak-Tomczak, D., & Łysiak, G. P. (2018). Bioactive properties of Sambucus nigra L. as a functional ingredient for food and pharmaceutical industry. **Journal of functional foods**, 40, 377–390. https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.11.025

Nevena GL, Branislava R, Emilia S, Dusica R, Ivan N, Nebojsa K, Biljana B. Determination of 5-caffeoylquinic acid (5-CQA) as one of the major classes of chlorogenic acid in commercial tea and coffee samples. **Vojnosanit Pregl**. 2015 Nov;72(11):1018-23. PMID: 26731977.

Saitou K, Ochiai R, Kozuma K, Sato H, Koikeda T, Osaki N, Katsuragi Y. Effect of Chlorogenic Acids on Cognitive Function: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. **Nutrients**. 2018 Sep 20;10(10):1337. doi: 10.3390/nu10101337. PMID: 30241302; PMCID: PMC6213760.

Salvador, A.C.; Silvestre, A.J.; Rocha, S.M. Unveiling elderflowers (Sambucus nigra L.) volatile terpenic and norisoprenoids profile: Effects of different postharvest conditions. **Food Chem**. 2017, 229, 276–285.

Tajik N, Tajik M, Mack I, Enck P. The potential effects of chlorogenic acid, the main phenolic components in coffee, on health: a comprehensive review of the literature. **Eur J Nutr**. 2017 Oct;56(7):2215-2244. doi: 10.1007/s00394-017-1379-1. Epub 2017 Apr 8. PMID: 28391515.

Tiralongo E, Wee SS, Lea RA. Elderberry Supplementation Reduces Cold Duration and Symptoms in Air-Travellers: A Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. **Nutrients**. 2016 Mar 24;8(4):182. doi: 10.3390/nu8040182. PMID: 27023596; PMCID: PMC4848651.

Wieland, L.S., Piechotta, V., Feinberg, T. et al. Elderberry for prevention and treatment of viral respiratory illnesses: a systematic review. **BMC Complement Med Ther** 21, 112 (2021). https://doi.org/10.1186/s12906-021-03283-5.

Wrońska-Pilarek, D.; Jagodziński, A.M.; Bocianowski, J.; Marecik, M.; Janyszek-Sołtysiak, M. Pollen. Morphology and variability of Sambucus nigra L.—Adoxaceae. **Biologia** 2020, 75, 481–493.

Zakay-Rones, Z., Thom, E., Wollan, T., & Wadstein, J. (2016). Randomized Study of the Efficacy and Safety of Oral Elderberry Extract in the Treatment of Influenza A and B Virus Infections. **Journal of International Medical Research**, 32(2), 132-140.

ELIZABETH PINHEIRO MARIANO

É PhD em Naturopatia, com uma carreira acadêmica e profissional amplamente fundamentada em abordagens científicas e integrativas para a promoção da saúde. Nutricionista Funcional, possui certificação em Abordagens Autoimunes na Avaliação Nutricional pelo *Institute for Functional Medicine* (IFM), nos Estados Unidos, consolidando-se como uma referência em práticas de saúde baseadas em evidências.

Pós-graduada em Acupuntura com ênfase na Medicina Tradicional Chinesa (MTC) e Técnicas Japonesas, Elizabeth é também especialista em Dietoterapia e Fórmulas Magistrais Chinesas. Sua expertise em MTC estende-se à Saúde Reprodutiva e da Mulher, assim como à Aromaterapia Clínica na visão da medicina oriental, proporcionando uma abordagem terapêutica ampla e eficaz.

Entre suas formações destacam-se a Fitoterapia Funcional, a Gastroenterologia Funcional e a Biofísica Aplicada à Saúde, que permitem integrar conhecimentos avançados em áreas como metabolismo, sistema imunológico e funcionalidade intestinal. Além disso, Elizabeth possui formação em Terapia *Clark* pelo *Clark Institute*, um método complementar voltado para desintoxicação e otimização da saúde.

Como *Health Coach* certificada pelo *Integrative Wellness Institute* e idealizadora do programa Seja Leve & Light, lançado em 2001, Elizabeth combina ciência, tradição e inovação para desenvolver soluções personalizadas para seus pacientes. Atualmente, é CEO do Instituto Elizabeth Pinheiro, onde lidera programas de saúde integrativa, destacando-se como referência no cenário nacional e internacional.

Em Aplicações Clínicas do Sambucus Nigra na Saúde, Elizabeth aprofunda-se nas propriedades terapêuticas e funcionais dessa planta, apresentando uma análise criteriosa e científica que reflete seu rigor técnico e experiência multidisciplinar. Sua obra contribui significativamente para a compreensão e aplicação clínica da fitoterapia no manejo de diversas condições de saúde.



Aplicações Clínicas do *Sambucus Nigra* na Saúde

www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br
@atenaeditora
www.facebook.com/atenaeditora.com.br

Atena Editora
Ano 2024

Aplicações Clínicas do *Sambucus Nigra* na Saúde



www.atenaeditora.com.br

contato@atenaeditora.com.br

@atenaeditora

www.facebook.com/atenaeditora.com.br

Atena Editora

Ano 2024